

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2001-522998

(P2001-522998A)

(43) 公表日 平成13年11月20日 (2001. 11. 20)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テマコード* (参考)
G 0 1 N 21/64		G 0 1 N 21/64	F 2 G 0 4 2
B 0 1 L 3/00		B 0 1 L 3/00	2 G 0 4 3
C 1 2 Q 1/68		C 1 2 Q 1/68	2 G 0 4 5
G 0 1 N 21/03		G 0 1 N 21/03	Z 2 G 0 5 4
21/27		21/27	Z 2 G 0 5 7

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 87 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2000-519774(P2000-519774)
 (86) (22) 出願日 平成10年11月9日 (1998. 11. 9)
 (85) 翻訳文提出日 平成12年5月12日 (2000. 5. 12)
 (86) 国際出願番号 PCT/US 98/23751
 (87) 国際公開番号 WO 99/24822
 (87) 国際公開日 平成11年5月20日 (1999. 5. 20)
 (31) 優先権主張番号 08/968, 659
 (32) 優先日 平成9年11月12日 (1997. 11. 12)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (81) 指定国 EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), AU, CA, JP

(71) 出願人 ファンクショナル ジェネティクス, インコーポレイティド
 アメリカ合衆国, カリフォルニア 94303, パロアルト, キーツコート 620
 (72) 発明者 ワン, マーク エス.
 アメリカ合衆国, カリフォルニア 94061, レッドウッドシティ, ファームヒルブールバード 3557 #6
 (72) 発明者 ソー, リミン
 アメリカ合衆国, カリフォルニア 94303, パロアルト, キーツコート 620
 (74) 代理人 弁理士 石田 敬 (外4名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 高速スクリーニング検査方法および装置

(57) 【要約】

同一又は異なるタイプの合成物の異なる成分の間の相互作用を判定する方法及び装置が採用されている。この装置はトラック内にサンプルのアレイを与え、トラックで光放出ラベルが励起され放出された光が検出される。ヘッダがサイトを規定するために与えられて、特定の相互作用が迅速に検出される。特に、円形トラックを持つディスクはヘッダとともにトラックのサイトを規定して、正の信号がヘッダにより与えられる情報に関係して解釈され得る。分析試験のためにディスクに後に取り付けられるプリプリペアセグメントのような様々な変形が可能である。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 結合グループと可動グループを含む複数の成分をスクリーニングするためのシステムであって、前記結合グループは複数のメンバーを含み、さらに前記可動グループは光検出可能なラベルで直接または間接的にラベル付けされているものにおいて、前記システムは：

A. 異なるサイトで複数のヘッダを含み前記各サイトにおいて前記結合成分グループの異なるメンバーを定義するための固形支持体と；

B. ラベルの存在下において検出可能な光信号を形成するために前記サイトを照射するための光学手段と前記光学手段を前記固形支持体に対して焦点を合わせた状態に維持するための光学移動手段と；

C. 前記ヘッダを読取りかつ前記サイトのそれぞれにおける前記信号を検出するための読取器と；

D. 前記固形支持体からの光を受信するように配置された焦点検出器であって、該焦点検出器によって受信された前記光の位置に関連する焦点信号を送信するための焦点検出器と；

E. 前記サイトにおけるラベルの存在を決定するために前記読取器からの前記信号を送信するための電子回路に接続するための手段；を備えるシステム。

【請求項2】 前記固形支持体は複数のトラックを有し、前記ヘッダは前記トラック中の前記結合成分グループのメンバーを定義するものである、請求項1に記載のシステム。

【請求項3】 前記固形支持体は、前記結合成分メンバーが結合される粒子を受け入れるための複数の窪みを備える、請求項1に記載のシステム。

【請求項4】 前記結合成分グループのメンバーを前記固形支持体上の特定のサイトに配置するための印刷手段を更に備える、請求項1に記載のシステム。

【請求項5】 前記印刷手段はインクジェットプリンタを備える、請求項4に記載のシステム。

【請求項6】 前記固形支持体はディスクであり、前記システムはさらに前記ディスクを回転するためのモータおよびプラットフォームを備える、請求項1に記載のシステム。

【請求項7】 結合グループと可動グループを含む複数の成分をスクリーニングするためのシステムであって、前記結合グループは複数のメンバーを含み、さらに前記可動グループは光検出可能なラベルで直接または間接的にラベル付けされているものにおいて、前記システムは：

A. 前記結合グループ成分を含む複数のトラックと、各サイトにおいて前記結合成分グループの異なるメンバーを定義する前記異なるサイトにおける光散乱ヘッダを備える固形支持体と；

B. ラベルの存在下において検出可能な光信号を形成するために前記サイトを照射するための光学手段と前記光学手段を前記固形支持体に対して焦点を合わせた状態に維持するための光学移動手段と；

C. 前記ヘッダを読取りかつ前記サイトのそれぞれにおける前記信号を検出するための読取器と；

D. 前記固形支持体からの光を受信するように配置された焦点検出器であって、該焦点検出器によって受信された前記光の位置に関連する焦点信号を送信するための焦点検出器であって、4分割検出器および差分焦点誤差検出器を備える焦点検出器と；および

E. 前記結合メンバーの前記可動メンバーに対する結合特性を決定するために、前記サイトにおいてラベルの存在を決定するために前記読取器から前記信号を受信し、前記信号は前記ヘッダからであり、かつ前記光学手段を前記サイトにおいて焦点が合った状態を維持するために移動させるためのコンピュータ；を備える、システム。

【請求項8】 トラッキング誤差信号検出器をさらに備え、前記トラッキング誤差信号検出器は：

F. 前記4分割セルの分割側からの電圧信号を検出し、0からのいかなる偏差をも表示するために前記コンピュータにトラッキング誤差信号を送信するためのトラッキング誤差信号検出手段；および

G. 前記トラッキング誤差信号検出手段から前記信号を受信し、前記トラッキング誤差信号を0に再記憶するために前記光学移動手段に前記光学手段を移動させるように命令するための電子回路、を備える、請求項7に記載のシステム。

【請求項9】 前記光学移動手段は音声コイルを備える、請求項8に記載のシステム。

【請求項10】 前記トラックは、前記結合成分が結合される、1～100 μ の範囲の大きさの粒子を備える、請求項7に記載のシステム。

【請求項11】 前記固形支持体は複数の独立したセグメントを備える、請求項7に記載のシステム。

【請求項12】 前記ヘッダは、少なくとも2個の窪みが異なっている、複数の窪みを備える、請求項7に記載のシステム。

【請求項13】 5～5000 μ の範囲の断面を有する複数の同心円トラックと；

前記トラック中の粒子であって、前記複数の粒子は異なる分子グループのメンバーと結合されているものと；

照射された場合独特の光信号を供給し、前記光信号は前記グループの特定のメンバーに関係している、前記トラック中のヘッダ；を備える円形ディスク。

【請求項14】 前記ヘッダは、少なくとも2個の異なる大きさの窪みを備える、請求項13に記載の円形ディスク。

【請求項15】 各トラックは前記粒子を受け入れるために複数の凹みを有する、請求項13に記載の円形ディスク。

【請求項16】 既知の分子のファミリーのメンバーとの複合体生成のために複数の分子を含むサンプルを急速にスクリーニングするための方法であって、前記方法は：

その中に前記分子のファミリーを分散した複数のトラックを有し、該トラックは前記分子のファミリーのメンバーに関連したヘッドを有しかつ照射された場合独特の光信号を生成するものであることを特徴とする固形支持体に、前記サンプルを添加し；

前記分子のファミリーのメンバーが前記サンプル中で分子の複合体を生成するように、十分な時間前記固形支持体を培養し；

前記サンプル中の前記分子が蛍光体であるかまたは複合体の生成後において蛍光体とされるとの条件下において；

前記分子のファミリーを励起光によって照射し；さらに生成されたいかなる複合体からの発光および前記ヘッドからの光を検出し、それによって複合体を生成する前記分子のファミリーのメンバーを決定する；各ステップからなる方法。

【請求項17】 前記培養の後で、前記固形支持体を洗浄して前記サンプル中の非複合体分子を取り除くステップをさらに備える、請求項16に記載の方法。

【請求項18】 前記サンプル中の前記分子は核酸を含む、請求項16に記載の方法。

【請求項19】 前記サンプル中の前記分子はタンパク質を含む、請求項16に記載の方法。

【請求項20】 前記サンプル中の前記分子は、核タンパク質を含む、請求項16に記載の方法。

【請求項21】 前記分子の既知のファミリーは少なくとも100個の異なるメンバーを含む、請求項16に記載の方法。

【請求項22】 前記分子のファミリーの前記メンバーはビオチンおよび（ストレプト）アビジン間の複合体によって、約1～100 μ の範囲の大きさの粒子に結合されている、請求項16に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

序

バイオテクノロジー革命に本質的付随して、情報処理に関する物質、情報及び方法が非常に拡大しつつある。例えばコンビナトリアルケミストリー、ポリメラーゼ連鎖反応、組換え法による差異分析、などの開発により、薬物、薬物の標的、疾病の病因要素などとして働き得る物質を同定する可能性が開けてきた。多くの物質の取り扱い及び調査が可能となったので、多数の物質を短時間に調査するために多数の技術が考案されている。

【0002】

この様な技術の1つとして、表面の露出部分を防護し、そこに物質を結合することにより、微視的部位に特定の物質を配置するための、半導体技術を用いた結合要素の列がある。例えば米国特許5, 578, 832を参照すること。その他の技術として、米国特許5, 663, 242及び5, 604, 097並びにそれらに引用された参考文献の発明がある。

【0003】

・異なる化合物間又は異なる型の化合物間の相互作用を調べる急速で正確な方法が望まれる。例えば、リガンド-受容体結合、タンパク質-タンパク質相互作用、核酸-核酸相互作用、炭水化物-タンパク質相互作用、核酸-タンパク質相互作用など、又は3要素以上のより複雑な相互作用を調べることが望まれる。例えば、単一源（これは単要素又は複数要素の源でよい）を、複数要素のスクリーンと相互作用させる、あるいはこれの逆が、望まれる。潜在的な組み合わせは非常に大きい。また、分析のために同一スクリーンを繰り返し又は1回使うことが望まれる。1種以上の物質を有する選別用の列の部分、1回又は複数回探索すること、連続的な試料又は薬剤の列の一部又は全部を探索すること、などが望まれる。方法が多数多様なので、使用したい大部分又は全ての方法が可能となる単一系が望まれる。

【0004】

・いずれの列でも、任意の与えられた部位の要素を同定する方法が必要である

。特定の結合される要素に必要な領域が小さいほど、特定領域から得られ得る情報が増える。従って、異なる結合要素の望ましい近接には、物理的に近接した異なる要素を正確に検出及び分別することが可能な系が必要である。この系は、特定部位に存在する要素の性質の決定、そして結合要素との相互作用を決定するために、その部位に他の物質を添加した結果の決定を可能にするものでなければならない。系の開発では、結合される要素をどの様に物質上に編成又は登録するか、その特定の位置をどの様に監視できるか、独立に検出する程度に各要素が分離されることを保証する方法、そして結合要素と、試料及び／又は薬剤との相互作用を検出する方法、を考えなくてはならない。この方法の各過程は、シグナルがノイズによって隠されないこと、そして多数の試料及び薬剤を効率良く且つ急速にスクリーニングする方法を得ることを確実にするために、高い精度及び効率を必要とする。

発明の要旨

多数の要素を効率良く且つ急速にスクリーニングするための方法及び装置を提供する。この場合、結合される第一要素又は可溶性の第二要素のいずれか、あるいはその両方に多様性があるべく、第一要素と第二要素との相互作用の発生の決定が注目される。この装置は、(1) 位置符号器を伴った、予め決定された登録位置に結合要素が配置される固形支持体；及び(2) 第一要素と第二要素との相互作用を検出するため読み取り器、である。この方法は、(1) 第一要素の接着のための固形支持体を用意すること；(2) 第一要素と第二要素とを何らかの相互作用させるために、その2つの要素を混合すること；並びに(3) 第一要素と第二要素との相互作用の存在、及びその特定部位を決定すること、を含んで成る。

特定の態様の説明

本発明の対象に従い、方法及び装置が速やかに多くのイベントをスクリーニングする事を提供する。本発明は、(1) 結合した化合物の微小配列；及び(2) 微小配列上の関心のあるイベントの発生を決定するためのリーダーとしての装置を含んで成る。本方法は、(1) 微小配列の製造；(2) 微小配列と、1つ又は複数の液体溶媒との化合；及び(3) 微小配列上のイベントの発生の決定（本イ

ベントは、微小配列における結合成分と、加えた試料、試薬などとの相互作用を含む)を含んで成る。

【0005】

微小配列は、一般に異なる成分の多くを含む。理論において、一つの成分のみが存在しなければならないが、大部分において普通には少なくとも10、更に普通には少なくとも20、しばしば少なくとも50、望ましくは100又はそれ以上、そして更に1,000又はそれ以上であり、しかし普通には多くとも約 10^5 、更に普通には多くとも約50,000である。理論上では異なる成分の数は 10^5 を超えうるが、特に明細書で限定された部分で少ない量又は容量を有する能力により、大部分で100,000を超える必要はなく、そしてその様な異なる成分の大きな数は微小配列の製造に、いくらかの複雑さを必ずや加える。成分の数は普通 10^5 を超えないが、個々で出願可能な部分の数は、実質上それより多く、結合成分の性質、信号の供給源、検出される信号の性質、結合した配列の性質、例えば微小配列の大きさ、微小配列が製造される方法、等に依存する。

【0006】

結合成分は標準に有機物であり、普通では単分子であり、大体はこれは少なくとも約125ダルトン及び多くとも約 5×10^6 ダルトンである。

しかしながら、分子の集合はまた、細胞小器官、例えば核、ミトコンドリア、プラスチド、リボソームなど、又は原核生物及び真核生物の両方の細胞の場合において使用されうる。本結合成分は、1つ又は複数の媒介物を用いて、固形支持体に直接結合又は間接的に結合されうり、ここで媒介物は結合成分と固体基板との間の架橋を提供しうる。媒介物は化学的なもの又は物理的なものを含みうり、ここで化学的なものは共有又は非共有結合、固形支持体への直接的な共有結合並びに化学的な架橋を通した結合を含みうる。代わりとして、物理的な橋は使用されうり、ここで粒子が固形支持体に結合して使用される。非共有結合は、リガンドと受容体の結合、核酸-核酸結合、磁気的な結合、ホスト-ゲスト結合、等を含みうる。更に、二つのものの間の結合を増大させるために、二つのものが組み合わさる後に結合する化学的な反応部分を用いた、化学的に活性される化学的な反応部分を用いた、及び同様のものを用いた熱又は光活性の結果としてのものが

共有結合の形成を提供しうる。例えば、U. S. 特許番号5, 565, 324及びここで引用した参考文献を参照とし、これによりこれらは特にここに組み込まれる。

【0007】

一般的な適用のために、分子を固形支持体表面に共有結合させる場合、該表面は、その結合した成分の性質及び該固形支持体の表面の性質に依存して、反応のための種々の官能性を用いて活性化することができる。これによってその固形支持体の表面は必要に応じて官能性の導入により修飾することができ、次に結合成分と反応させることができる。

【0008】

リガンド及びレセプターのため、自然の組合せ又は特定の結合対、例えば抗体とリガンド、ビオチンとアビジン又はストレプトアビジン、基質と酵素、炭水化物とレクチン、天然のレセプター、例えば細胞又は亜細胞レセプター及びそれらの天然の又は合成のリガンド等を用いることができる。あるいは、特定のハプテン又は抗原に対する抗体、特にモノクローナル抗体を調製してその特定の結合対としての組合せを用いることができる。例えばジゴキシン及びアンチジゴキシンが市販されている。

【0009】

核酸結合成分のため、核酸を固形支持体に結合される種々のアプローチを用いることができる。化学的に反応性の固形支持体を用いることにより、化学的に活性な固形支持体表面と反応するであろう。核酸上に存在する化学的反応性基を供することができる。例えば、表面上でケイ酸エステル、ハライド又は他の反応性シリコン種を用いることにより、核酸をシリコン成分と反応するよう修飾することができる。核酸の表面への共有結合のためにケイ素エステルを形成することができる。ケイ素官能性のかわりに、有機付加重合体、例えばスチレン、アクリレート及びメタクリレート、ビニルエーテル及びエステル等を用いることができ、これらには、核酸上に存在する官能基と反応することができる官能性が存在する。例えば、アミノ基、活性化ハライド、カルボキシル基、メルカプトン基、エポキシド等を慣用的な方法に従って供することができる。これらの結合は、アミド

、アミジン、アミン、エステル、エーテル、チオエーテル、ジチオエーテル等であってよい。これらの共有結合を形成するための方法は、米国特許第5, 565, 324号及びそこで言及される引用文献に見い出すことができる。

【0010】

プライマーがリガンド及び／又は配列標識を有し得る場合には、プライマーエクステンションにより結合のためのリガンド及び配列標識で核酸を調製してもよく、又は修飾したdNTPがリガンド及び／又は配列標識を有する場合にはその修飾したNTPを用いることができる。変性後にリガンド及び配列標識を有する一本鎖DNAを供するための技術には、リガンド及び配列標識で標識したプライマーをssDNA、DNAポリメラーゼ、及びdNTPと共に用いるプライマーエクステンションがあり；変性後にリガンド及び配列標識を有するssDNAを供するような、クレノウフラグメント及びdNTPで埋める制限部位の部分としてオーバーハングを有するdsDNAを用いてもよく；又は変性後にリガンド及び配列標識を有するssDNAを供するような、リガンド及び配列標識を有するプライマーと共にPCRを用いてもよく；オリゴ合成の間のリガンド及び配列標識の直接的組込みによってもよく；又は配列標識で標識されたオリゴを用い、リガンドで標識した修飾dNTP、例えばビオチン-16-ddUTPで伸長させることによってもよい。通常約8～36ヌクレオチドのユニークオリゴヌクレオチドは、それが特有のものであるなら、それに結合するリガンドを同定するのに用いることができ、又は存在するリガンドの数を決定するために用いてもよい。配列標識へのハイブリダイゼーションのための相補的蛍光オリゴヌクレオチドを用いることにより、存在するリガンドの数の基準として蛍光を測定することができる。同定のため、配列標識を増幅し、次に適切なオリゴヌクレオチド配列を用いてアッセイすることができる。dsDNAの存在は蛍光dsDNA結合タンパク質を用いて測定してもよい。

【0011】

RNAのために、バクテリオファージプロモーター、例えばT7、T3又はSp6及びDNAによりコードされた配列標識を用いる試験管内転写を用いて、標識されたNTP、例えばビオチン-16-UTPを含むNTPの存在下でT7、

T3又はSp6各々を用いて転写することができる。ここでは、生じたRNAは所定の部位にオリゴヌクレオチド配列標識を有し、その鎖に比較的ランダムに分布した結合リガンドを有するであろう。

【0012】

核酸に結合した結合リガンドが存在することを必要としない一本鎖及び二本鎖結合タンパク質は、より必要性は少いが、有用である。これらのタンパク質は化学的手段又は接着により固形支持体表面に結合させることができる。いずれの場合でも、結合タンパク質は、核酸に結合し、表面にその核酸を保持するために利用できるであろう。

【0013】

オリゴヌクレオチドを捕捉するよう機能するために前記固形支持体の表面上に同じ又は異なるオリゴヌクレオチドを有する固形支持体を調製することができる。次に、固形支持体表面上に捕捉配列に相補的な末端配列を伴う要求される配列を有する核酸を調製することができる。固体表面上の配列が異なり、異なる配列のために異なる部位を規定するか、又は異なる部位において同じ及び異なる配列が特定の部位において結合成分の配置により生ずるかに依存して、種々のプロトコルを用いることができる。活性化することができる反応種を捕捉オリゴヌクレオチド又はその相補性配列に供することにより、ミスマッチを最小にするために要求されるストリンジェンシーで二本鎖形成を供した後、その反応種を活性化して共有結合を形成することができる。光活性化化合物には、ソラレン、イソソラレン等がある。便宜的にではなく、捕捉オリゴヌクレオチド及びその相補性配列は、ディールス・アルダー付加、還元的アミノ化等の場合のように、互いに反応するよう改変することができる。

【0014】

タンパク質のため、エピトープ標識をコードするオリゴヌクレオチドを、ポリ(アミノ酸)結合成分であるポリペプチド又はタンパク質と融合させることにより調製することができる融合タンパク質を用いることができる。あるいは蛍光染料、例えば緑色蛍光タンパク質、又は酵素もしくは酵素の一部、例えば β -ガラクトシダーゼを含む融合タンパク質を用いることができる。ここでは、より大き

なフラグメントの活性のために α -フラグメントが必要である。より大きなフラグメントを融合タンパク質及び基質に加えることにより、支持体が蛍光染料への前駆体である場合、高感度の増幅性検出システムを供する。その融合構成物はプラスミド又はウイルスに導入することができ、その融合タンパク質を試験管内で発現させても、適切な発現宿主にプラスミドを導入してタンパク質を生体内で発現させてもよい。望むなら、その融合タンパク質を発現し、分泌させるように、真核生物宿主及びシグナル配列を用いてもよい。次にタンパク質は単離、精製される。あるいは、リガンド、例えばビオチン又はハプテン分子をタンパク質に結合させてレセプターに結合させることができる。タンパク質の役割を妨害しない部位に結合するレセプターが天然に存在する場合、このようなレセプターを利用することができる。固形支持体の表面に結合するレセプターを有することにより、そのレセプターは、ポリ（アミノ酸）結合成分に結合するだろう。

【0015】

様々な物質を特定の部位に、米国特許第4, 877, 745号に記載の如きインクジェットプリンティング、フォトリソグラフィー（米国特許第5, 593, 839号参照）、シルクプリンティング、オフセットプリンティング、スタンピング、x-yステージを利用したマイクロピペットもしくはその他のラスティング技術による機械的付加、又は結合成分の配置において所望の度合いの精度及び空間的間隔を供するその他の方法を利用し、配置してよい。特定の部位において活性化させ、この活性化部位だけにおいて反応が起こるようにすることができる；結合成分を指定の部位に付加し、その部位だけに結合が生ずるようにすることができる；特定の部位において保護被膜を除去し、その部位だけに結合が生ずるようにすることができる；マスクを載せ、マスクを除去した部位の固体表層だけと結合成分が相互作用するようにすることができる；等々。

【0016】

たいていの場合、多数のサンプルを同時に、例えば96穴プレートから引き出すことが所望されるであろう。この目的のため、列を成したチップを機械的に組立て、それらのチップに真空を施すか、磁性にするか、又は粒子をつかんで移すためのその他の手段を施してよい。この装置はこれらのチップを多数のウェルの

中に同時に導入し、そして各チップが粒子を引き出すことができる。必要なら、かかる装置の向きを換え、ディスクのトラックの方向を反映するようにし、そしてディスクと並置するように移動させてよい。これらの粒子はディスクのトラックの中に放出され、そこでその方向及び放出はレーザービーム又はビデオカメラによりモニターでされうる。

【0017】

別のアプローチでは、磁性ビーズを磁性又は可磁化性固形支持体と一緒に使用してよい。この結合成分は固形支持体の利用のために発表されている任意の方法を利用して任意の慣用手段を介して磁性ビーズに結合させてよい。特に注目されるのはリガンドとレセプター、特にビオチンと（ストレプト）アビジンの利用である。ストレプトアビジンを単独で又は結合成分の結合密度をコントロールする別のタンパク質と一緒に磁性ビーズにコーティングすることにより、このビーズは結合成分をこのビーズに強く結合させるようにその結合成分上に存在するビオチンを結合させるために利用できるようになる。このようにして、ビーズのライブラリーを作ることができる。各々のライブラリーの組成は既知の結合成分の付いたビーズを有する。次にこのビーズを固形支持体の特定の部位に結合させ、そして磁力でその部位に保持させることができる。磁化されており、それ故ビーズがその配される場所のどこにでも結合することのできる固形支持体を利用するか、又は様々な部位において例えば電磁的に個別に磁化され、それ故ビーズが磁化した部位に結合する固形支持体を利用してよい。様々なビーズを、磁化される様々な位置に連続的に加えてよい。固形支持体の中に溝があることにより、ビーズが一旦溝の中に沈降すると、それは物理的な力によりそこに保持されるであろう。ビーズの添加の完了後、ビーズがアッセイ中にその部位にとどまることを確実にするために固形支持体全体を磁化させてよい。

【0018】

丸いビーズが容易に入手でき、それ故最も好都合であるが、粒子は任意の形態、例えば限定することなく円錐状、円柱状、立方体又は皿状、等であってよい。結合成分を担持する磁性粒子は磁化針又はマイクロ真空装置により単離でき、そして固体表層上に所望のパターンで正確に並べることができる。このビーズの位

置は正確な穴又はピットを有する改良磁性表層により固定化されうる。この固形支持体は任意の二次元形状であってよいが、好適な形状は市販のコンパクトディスク（CD）に似たディスクである。高密度アレーは回転式ディスクでの1又は複数の線形アレーユニットにより達成されることができ、各線形アレーユニットは一組のビーズを含んで成り、そして固形支持体上に配置されると、この一組のビーズはディスクの表面に配される。マイクロ仕上げされたアレーセクションユニットを作製することができ、そしてディスクアレー全体はこのディスクをセクション毎に回転させ、そしてビーズを各セクションに特定の付加パターンに従って施すことにより完成できうる。同じ原理に従い、ディスク全体を様々なサイズの環状アレーセクションを利用して配列が施される。これらのセクションは個別に調製され、且つ所定のパターンで支持体に収容されたものである。別の戦略は、例えば正方形等の四辺形又はその他の慣用の形状の所望の形状の数多くのセクション又はユニットを、配列する分子の数に従って配列することにある。次いで1又は複数のセクション又はユニットをディスクの上に所望の数の結合成分において集成する。

【0019】

磁性ビーズの平均サイズは通常 1μ 超、且つ約 100μ 未満、一般には約 $3\sim 50\mu$ 、好ましくは約 $3\sim 30\mu$ の範囲であろう。むろん、ビーズの一部だけを露出させ、スクリーニングのために有効な表面積をビーズの総表面積よりも実質的に小さくすることができる。約 10μ 以下の小型のビーズを使用することにより、結合成分は高密度で配列させることができる。2×2 cm未満の固体表層に 10^6 個超のビーズを配列させることができるが、より密度の低いアレーを使用してもよい。例えば、ヒト発現配列タグ全体（EST, 10^6 未満）を単一の2×2 cmの固体表層に並べることができる。これは全ヒトゲノム及びその他の生物のゲノムを占めるゲノムDNAフラグメントのマイクロアレーを可能にする。このような大量の分子を配列する能力は多数のコントロール及び／又は多数の遺伝子材料を単一のアレーに組込むことを可能にする。本発明の様々な技術、特に磁性ビーズの利用は結合成分を様々な数又はサイズで配列できる点で多大なフレキシビリティを供し、そしてこのビーズにより、これらのアレーは可逆的とな

り、そして更なる処理のために回収できるようになる。

【0020】

結合した成分が個体基材に結合される方法に関係なく、ほとんどの場合、個々の結合成分は、固体の基材の表面の約 $1 \sim 200 \mu\text{l}$ を占める。サイトあたりの分子の数（ここに、サイトは独立の観測または測定を意味する）は、一般に約 $20 \sim 10^6$ の範囲、とりわけ約 $10^3 \sim 10^6$ の範囲にある。通常、存在する分子数の少くとも20%、とりわけ、少くとも約40%が検出に利用できる。

【0021】

粒子がポジティブなシグナルを提供する場合に、その粒子を分離してデコードできるように、個別の粒子をコード化することができる。例えば、その粒子から放出可能、例えば光活性（photolabile）な少数の異なるハロゲン化物とともに、相同の脂肪族シーケンスのバイナリーコードを用いることができる。米国特許第5,565,324号を参照。粒子を分離した後、コード化分子が光分解され、キャピラリー電気泳動-光電子捕獲装置中で読み取ることができる。バイナリーコードを用いることによって比較的少数の分子で、一般に、約25,000より多い、多数の粒子を個別にコード化し、正確に検出できる。

【0022】

検出のために、放射活性、原子スペクトル、等の他の検出方法を用いることもできるが、光検出可能な手段が好ましい。光検出可能な手段として、蛍光、リン光、化学ルミネセンス等を用いることができる。最も便利なもの、多くの形態をとることができる蛍光である。特に、大きいストークスシフト（例えば $\geq 20 \text{ nm}$ ）を有する複数の発光波長を用いることを希望する場合、個別の蛍光剤または蛍光剤のペアを用いることができる。使用が見出された例証的な蛍光剤は、フルオレセイン、ローダミン、テキサス・レッド、シアニン色素（dyes）、フィコエリトリン、チアゾール・オレンジおよびブルー等を含む。色素のペアを用いる時、一つの分子上に一つの色素、およびその第1の分子と結合する他の分子上に他の色素を有することができる。例えば、第1または結合の成分上に一つの色素を、第2または複合化成分上に他の色素を有することができる。重要なファクターは、2つの成分が結合された際に、その2つの色素が効率的なエネルギー転移の

ために十分に近接しているということである。

【0023】

そのアレイは、広範囲の相互作用を決定するために、種々の方法で使うことができる。直接的な測定は、試料中の相補性核酸の存在である。これは、法医学、原核生物性および真核両方の病原体の検出、遺伝子欠損、抗生物質耐性遺伝子等の特定の遺伝子および変異の同定、種、性、遺伝的な関連の同定、転写および細胞タイプの検出、ガンまたは他の異常性細胞の同定、制限フラグメント長さ多形の同定、その他のために使用可能である。

【0024】

核酸相互作用を有する他に、核酸、他の蛋白質、脂質または炭水化物とともにあってもよい蛋白質相互作用を有することができる。興味ある相互作用は、転写ファクターの核酸へのまたは他の転写ファクターへの結合、レセプターーリガント結合、レクチンー炭水化物結合、接着分子結合、イムノグロブリン結合、ウィルスー表面膜蛋白質結合、その他を含む。

【0025】

加えて、本主題の技術は、個別のビーズがそれらの合成の経路のためにコード化され、そのビーズに結合された単一の分子の多数のコピーを有するコンビナトリアル化学とともに使用される技術とともに用いることができる。それらのビーズは、磁化されるか、または固体の基材に結合するように標識される。標識された1以上の関心ある蛋白質を用いることによって、そのライブラリーの化合物のどの化合物が関心ある蛋白質に結合するかを検出することができる。シグナルを増大するために、蛋白質に結合されたりガントを用い、次いで、蛍光性のビーズーレセプターと1または2段階プロセスでカップリングすることができる。ビーズと関連する多数の候補を有する状況は、粒子を用いるコンビナトリアル化学の種々の形を含んで用いることができる。加えて、マイクロゲル電気泳動等の種々の分離法からの移送を用いることができる。または、液体クロマトグラフから、または他のマイクロサイズの分離技術からの溶出液のマイクロ試料を置くことができる。

【0026】

固体の基材は、成分を分離する能力、事象の発生を測定するため、結合成分の分布および可動性の成分との相互作用の安定性を与えるための固体の基材のアドレス・サイト、製造の容易性、その他に制限される多くの形をとることができる。矩形、不規則的な形、規則的な形等の他の周辺形または表面形状が使用できるが、中心軸のまわりに回転できる円 (circular) 形が最も便利である。基材は、ポスト上の取付のための中心のオリフィスを有することができ、環状の運動のために支持体上に配置することができ、または固体基材をそれとともに動かす環状に動く支持体上に据えることができ、または固体の基材のための支持体なしで回転スピンドル上に取り付けることができる。固体基材は複数の環状溝を有することができ、それらは一般にV字形、段つき (corrugated) の壁、平底、等の他の形状をも使用可能であるが、一般に平滑な壁表面、およびU字形を有することができ、溝の壁は固体の基材表面の平面に垂直であるか、またはその表面に対して通常は 45° 以上の鋭角であることができる。溝の深さは、通常少くとも約 $2\mu\text{m}$ 、とりわけ少くとも約 $3\mu\text{m}$ 、そして一般に約 $500\mu\text{m}$ 以下、とりわけ $250\mu\text{m}$ 以下であり、溝の幅も同様の制限の範囲内にある。一般に、その溝の断面は、通常少くとも約 $5\sim 5000\mu\text{m}$ の範囲内、とりわけ約 $25\sim 1000\mu\text{m}$ の範囲内であろう。溝は、通常は少なくとも約 $1\mu\text{m}$ 、とりわけ約 $2\mu\text{m}$ 、好ましくは約 $5\mu\text{m}$ の壁で分離される。壁は、固体の基材のサイズ、所望の溝の数、効率的な検出のために必要な分離、および製作の容易性に従って、最小限よりより大きい任意の厚さでありえる。好ましくは、測定されるべき2つのサイト間の分離は、約 $100\mu\text{m}$ 未満であろう。

【0027】

底部表面は、プロトコルが実施される方法及び供給される情報に関連して広く変わり得る。たとえば、粒子を用いる場合、溝の底部は粒子に対して相補的な形を持つことができ、円、円筒形、円錐形または他の慣用の相補的なもしくは適応する形、たとえば、丸いまたは円筒状の粒子に適応可能な長方形のピットを提供する。したがって、粒子を溝の中でピットのスペーシングに関連して、溝の中で離れて配置することができる。

【0028】

結合成分が結合している特定の方法は結合成分の装てん密度に影響を与え、結合の種々のアプローチを所望の結合成分の局所に制限された濃度に依存して用いることができる。単一の結合成分がディスク上の1以上のスポークまたは部分的なスポークである場合、アレーを創造することができ、結合成分は、単一または複数のチャンネルのすべてまたは一部にあることができ、単一の結合成分はディスクのセグメントまたは複数のセグメント中にあることができる。ディスクはチャンネルに分割され、チャンネルは同中心、放射状、離心等、セグメントまたは他の幾何学的な形でよい。前もって形成されたアレーを用いることができ、次いで、それをプロセッシング及びリーディングのための固体支持体に取り付けることができる。アレーは円形のセグメント、長方形、円または他の幾何学的形でよい。

【0029】

さらに、ヘッダーを用いることにより、アドレスをコードすることができる。したがって、異なったサイズ及び/または異なったスペーシングを有するピットまたは棒を用いることにより、1以上の結合成分に関連するトラック、セグメントまたは他の特徴を画定するコードを創造できる。ヘッダーに連結する固体支持体上に導入されたことを知ることにより、固体支持体上の特定の部位に存在するものを読み取ることができる。ヘッダーは、固体支持体または前もって調製されたアレー（ヘッダーに並列している）の種々の構造的要素に連結して配置することができ、そこで、結合成分または不安定な成分が何であるかを容易に決定することができる。コードは任意の方法、たとえば、フォトリソグラフィ及びエッチング、レーザー燃焼、化学的浸蝕、印刷または押印、で導入することができる。

【0030】

代りに、蛍光染料の点または縞、同じまたは異なる染料を用いて、放射波長の順序、強度、サイズ等によりその部位を画定できるアドレスを創造することができる。ある場合には、コードは単一の存在に特異的でなくてもよく、それは、比較的小さいグループ、通常500以下の存在、より通常約100以下の存在の同一性を知るのに十分である。

【0031】

一旦、固体支持体が製造されると、次いでそれをアッセイのために用いることができる。結合成分及び可動性成分の性質に依存して、多数のプロトコルを用い得る。通常固体支持体を通常は液体または溶液である、流体の形の可動性成分と接触させるだろう。前に示したように、固体支持体を完全に単一の流体にさらすか、あるいは固体支持体の異なった部分を異なった流体にさらすことができる。たとえば、細胞溶解物を持つことができ、種々のプロモーター、ホメオドメイン、他のタンパク質、たとえば、転写因子、膜タンパク質レセプター、炭水化物等に結合できるタンパク質の存在を測定することを望む。次いで、予備調製にかける前に、溶解物を直接に固体支持体に加えることができる。代りに、1以上の配列の存在を決定するために制限酵素ゲノム消化物を持つことができるだろう。この場合、ゲノム消化物を変性して単一のストランド化DNAを供給し、溶液を修飾してハイブリダイズを可能とし、溶液を固体支持体表面に適用できるだろう。

【0032】

ある場合には、DNAを変性して、次のプロセッシング及び／または検出のためのタグ及び／またはラベルを供給したであろう。標本を蛍光化合物と反応させるだろう。興味のある他のアッセイは溶解物中に存在するRNAを測定するために溶解物を用いることを含み、そこで、RNAアーゼが先ず阻害され、溶解物は変性されてRNAの二次構造が破壊され、溶液は変性され、RNAと核酸結合成分とのハイブリダイズを可能とするだろう。

【0033】

可動成分溶液が固体基板表面に加えられた後に、検出可能な結束量のために十分な時間の潜伏（インキュベーション）期間が通常はあり、結束は通常少なくとも約0.5分で約12時間以上ではなく、さらに通常約3時間以上ではなく、好ましくは約1時間以下に生じる。潜伏期間の後に、固体基板表面は、非特定結束物を除去し、交配の嚴重さを強調するために洗浄され、さらに干渉物質を流し去るために洗浄される。1つ又はそれ以上の洗浄は、活力の変化程度を採用し、成分の性質、結合と可動成分の間の親和力の程度、及び結合成分が固体基板表面に結合された可動成分及び方法に依存する。幾つかの例で、試薬が成分、又は成分

間の複合体を変形させるために加えられる。例えば、1つは、二硫化物構成を禁止または拡張するため、フェノール化合物を酸化させ、酸化還元した不安定な成分、等を除く。洗浄の後に、固体基板表面は、さらに識別するように処理される。多くの例では、可動成分は添付され、高度に置換された補完的な化合物の結束を可能とし、置換が検出可能性となる。リジェンド（配位子）及びレセプタは既に説明した。適切な標準DNA結束タンパク質、例えば、RecA, 単一のストランド結束タンパク質、複合体に結束する抗体、しかし個々の成分その他は使用を見出す。固体基板表面を一度展開させると複合体が検出され、分析は適切なリーダーで実行される。

【0034】

リーダーは、通常サイトにて遺伝子工学的に興味のある資料と共に、コード化されたアドレスラベルサイト、例えばセクション、チャンネル、セグメント、等、に分割された固定基板と共に使用される。事実上、可動成分が結合成分に結束されたこれらのサイトは、複合体を構成し、検出可能な信号を提供する。これらの検出可能な信号はヘッダーと関係し、複合体のサイトを特定する。固体基板は通常セグメント及び通常線型の又は円形のトラックに分割されている。好適な実施形態において、アレイの異なる部分をアドレスする回転可能なディスクは、通常セクタ又は円形トラックに分割される。セクタ、セグメント、及び／又はトラックは、セクタ及び／又はトラックのアドレスを提供するヘッダと関連される。既示したように、ヘッダは、ピットのような形式の変化をとり、ピットは可変な長さ、線分と、バーを有し、ここで、線分又はバーは異なる厚みと空間と、蛍光点又は線分その他を有する。ヘッダは通常、写真検出できそして区分できる信号である。ヘッダは、固体基板の表面から種々の反射性を有する物質を使用して形成される。ヘッダはピットからなり、ピットの深さは最大干渉コントラストを提供する。短い又は長いピット、線分及びバー、蛍光、等の種々の組み合わせは、ディスクのトラック及びセクタを示す。所望なら、単一形式のヘッダの使用よりも、種々のヘッダが種々のサイトを識別するために採用される。ヘッダの形式の選択は、分析の条件の下で、ヘッダが安定し、読み取り可能なように確保するために実行される。

【0035】

ディスクスキャナ又はリーダは、光放射方向に対して、コリメートされた、例えば、レーザー、非コリメートされた、好ましくはコリメートされた、光源を備える。消光の波長は、紫外線(UV)又は可視範囲(250から700nm)であり、幾つかの状況では、赤外線にまで拡張され、通常1000nm以下である。便宜のために、ビーム状のモジュールがビームをクリーンにしコリメートするために使用される。ビームスプリッタはビームを対象レンズの方向に導き、対象レンズはボイスコイル上に取り付けられ、ディスク表面上をx、y及びz方向に移動することができる。対象レンズは基板上に励起光を集束する。励起光より長い波長の光が蛍光を含むサイトから放射される。

【0036】

スピนมータは、所定のトラックに沿って異なるサイトヘスキャナに関連してディスクを回転し、リニアモータはディスク全体上でスキャンする半径方向にそってスキャナを移動する。アドレス可能なサイトとともにスピンドiskの利点の1つは、速度が種々の精度レベルに沿って変化することであり、その結果、初期に迅速に、より遅くスキャンされるディスク上でサイトを決めるために非常に迅速にスキャンすることができる。高速スキャンは1次スキャンとして、比較的低い精度で立ち上がる。1次スキャンが完了すると、スキャナは1次スキャンの間に特定された特定サイズに進行することができ、興味あるサイトにてより多くのデータを集めることができる。これは、迅速な及び高い信頼性のある検出を可能にする。もし望むならば、スキャナは、1つ又はより多くのディスクセクションのみをスキャンするようにプログラムされる。

【0037】

対象レンズは励磁及び放射光の両方を収集するために使用され、2つのことなるレンズが使用されるが、1つは各ビームに対してであり、励磁光が正確な角度で表面に入射され、表面に垂直な放射光になる。単一の対象レンズとともに、ダイクロニックビームスプリッタが制御経路への励起波長にて、検出経路における放射波長の直接光に使用される。望ましくは、励起光は位置信号を発生するために焦点光学により集められ、焦点エラー信号、トラックエラー信号、ヘッダーリ

ーディング信号及びサイト番号信号、等の位置信号を発生するように集められ、蛍光信号はヘーダに採用される。焦点及びトラックエラー信号は、エラー信号を最小にするように、対象レンズボイスコイルを制御するために処理され使用される。トラッキングエラー信号のADC成分は、大きな対象レンズオフセットに起因した効果を最小にし、異なるトラックにスキャナーを移動するように半径方向のモータを駆動する。

【0038】

光学的データ記憶分野の大部分の焦点及びトラック信号発生方法は、ディスクスキャーに適用される。例えば、米国特許第5,461,599号を参照。図示のように、クワドセル検出器は、検出器レンズの通常の焦点位置を僅かに越えて配置される。この位置において、スポットセンタは、検出器の中央に関して調整され、そして焦点エラー信号(FES)はディスクの焦点が合うとゼロとなる。ディスクはフォーカスの外側に移動し、検出器のスポットは拡大し、FESはゼロ以下となり、ディスクはフォーカスの内側に移動し、検出器上のスポットは縮小し、FESは拡大する。信号は焦点位置を示す。

【0039】

サーボシステムの性能はパターンノイズを除去するために、差動焦点エラー検出を使用して改善される。差動システムにおいて、ビームスプリッターシステムは2つの経路に反射されたビームを指向させる。1つのFESは各経路に発生される。差動信号が2つのFES信号に除算で導かれる。

トラッキングエラー信号(TES)は光学ビームとディスク上の構造の間の相互作用から導かれる。回折オーダーの位相はラッキング溝に関連してビーム位置の関数である。回折オーダーは検出器の明暗の変調を生じるように、0次で干渉する。TESは検出器のスプリット側の電圧信号を除算することで導かれる。ビームがトラックの中央に位置すると、第1及び-第1次は同じ位相を持ち、同等な干渉パターンを作成する。その結果、TESはゼロの等しくなる。ビームがセンターを外れると、次元は異なる位相となり、結果的に一方の側が他方の側より強くなり、その結果、ノンゼロTESとなる。結合成分がビーズにリンクすると、実際のトラッキング溝は一連のビーズとなる。ディスクピンは、検出エレク

トロニクスの帯域幅より速い速度なので、平均的なトラッキングエラー信号はトラックの中央からの発散を反映する。

【0040】

スキヤナがサイトを通過するとき、ヘッダのピットのエッジ、または実際のサイトから散乱し、検出器により集められた光の量を変える。このように、すべての検出器セルの合計はヘッダ情報を読み、サイト位置のトラックを維持するための使われる。この信号はフォーカス変化信号より速く、フォーカスにおける効果は平均化される。他の型のヘッダについては、バーコードリーダのような異なった検出システムを用いてよく、または、特に放たれた光が成分ラベルにより放たれた光と異なった波長である場合、蛍光ヘッダを検出するための蛍光検出システムを用いてよい。異なった放射光についての検出器を用いることができ、そのとき異なったフィルタをヘッダから放たれた光を検出するために用いることができる。

【0041】

検出路において、放たれた波長は、励起波長光を拒絶しそして放たれた波長光を通すフィルタを通り、選択的に励起波長をブロックする第2のブロックングフィルタも励起波長からのノイズを最小にするために用いることができる。フォーカスレンズは特定のサイトにおける蛍光を測定するために検出器に放射光をフォーカスする。別の実施形態は共焦点ピンホールを採用することができ、別の集レンズはノイズを減少させるために用いることができる。

【0042】

ディスクスキヤナはディスク上に置かれた、矩形のまたは円形のマイクロアレイのような特定の構成の小さなアレイを検出することができる。スピニングスクエアアレイは円形に対称のトレースを生成しないが、トラッキングボイスコイルは、トラックがアレイ上に存在する限り、回転対称からの偏差を訂正することによりアレイに従うことができる。代わりに、矩形アレイのような小さなアレイパターンについて、イメージング装置またはビュー・ラスタスキヤナの小さなフィールドを各サブアレイを検出するため上記スキヤナの代わりに用いることができる。もちろん、x-yラスタスキヤナをどのアレイとも用いることができ、どち

らかのアレイが検出器に関連して動き、または検出器がアレイに関連して動く。インクジェットプリンタまたは他の装置がアレイを用意するために用いられて場合、予め決められたサイトに結合またはサンプル成分を置くことにより、アレイを準備するために用いられている同じ装置が異なったサイトに検出器を動かすのに用いることができる。ラスタスキャナの使用は高反復性でアレイの速い位置決めを許容し、アレイが多くの利用可能なサイトを含むことを許容している。1つの実施形態において、光源はパターン上にフォーカスされ、ラインはサブアレイを横切ってスキャンされる。

【0043】

別の実施形態は、トラッキングボイスコイルを駆動するため速い発振信号を遅いトラッキングエラー信号に注入する。この実施形態はバックグラウンドスキャタリングの放出を許容するため共焦点ピンホールと、そして上記共焦点オブティクスと結合することができる。この実施形態において、矩形アレイはディスク上に置くことができる。スキャニングはディスクまたはラスタをスピンするため先に述べたオブティクスで行うことができる。

【0044】

電子およびコンピュータ制御のために、フォトマルチプライヤチューブ、アバランシェ検出器、Siダイオードのような検出器、または高量子効果と低ノイズを持った他の検出器は、光照射を電子信号に変換する。オペアンプは最初に検出された信号を増幅し、それからアナログ/デジタル変換器は信号を2進数にデジタル化し、コンピュータに集められる。

【0045】

従来のサーボオブティックおよび電子工学を用いて、フォーカスおよびトラッキングエラー信号を計算することができる。信号は、フォーカスおよび所望のサイズを持った所望の位置にビームを維持するためのフォーカスされたビームの側面位置を調整するため、ボイスコイルにダイナミックに供給される。特別なトラックジャンプのタスクは、スキャナが他のトラックをスキャンすることが必要なとき行われる。同じ電子技術がヘッダ情報を読むことができ、それは位置とデータ信号をマッチさせるためコンピュータにより集められる。減算回路が、読み出

し信号およびサイト位置信号を減算することにより、サイトの形状により生じる効果を減じるために採用される。

【0046】

ソフトウェア制御の主体は、以下のサブシステムの各々を制御するミッション制御システムである。すなわち、モータ、サブシステム状態、データチャネルの同期化、バックグラウンド減算、信号強化、ラベル化されたサイトを決定するためサイト位置に関する検出された信号のマネジメント、グラフィックユーザインタフェース、ユーザのための整ったフォームに結果を表示するための結果の配列、および出力上の能力をソートすること。

【0047】

本発明をさらに理解するため、図面が検討される。図1Aと1Bは、結合磁気粒子の2つの異なった実施形態を示す。図1Aはストレプトアビジンのコート12を持った磁気ビーズ10を例示したものである。ビオチン14、シーケンスタグ16および核酸18を有した結合成分は、ストレプトアビジンに対するビオチンの特異的親和性により磁気ビーズにリンクされる。1つの成分だけが示されているが、磁気ビーズは結合成分で実質的に完全にカバーされ、結合成分の結合であり、ストレプトアビジンは表面に存在するということが理解される。図1Bにおいて、アナログ結合磁気粒子は、共有結合したレセプター蛋白質20でコートされた磁気粒子10で表されており、それは異常なオリゴペプチドシーケンス22に対する抗体となり、レセプター蛋白質20が高い特異的親和性を持ったエピトープを規定している。オリゴペプチド22は関連する蛋白質24に溶ける。

【0048】

図2A、2B、2C、2D、2Eにおいて、粒子が固体支持の表面配列できる仕方の変化および固体支持表面におけるキャビティの形状を補足するため粒子の形状の変化を表している。図2Aは、結合成分を結合されている一示されていない、磁気粒子を示している。固体基板28は、磁気粒子26を受けるための刻み目を持っている。磁気粒子26を方向づけし保持するため電磁気ピンがあり、基板28上の特定のサイトに1つ以上の磁気粒子を向けるため、独立して磁化することができる。もし望むなら、基板28は磁化可能にすることができ、アレイが

整った後、基板28は当初の方向に磁気粒子26を保持するために磁化することができる。図2Bにおいて、アレイを準備する別の方法が示されている。多孔性固体基板32の一部がチャンネル34を有して示されており、チャンネル34は粒子38が都合よく停止できる孔36に傾斜している。多孔性固体基板32は、1つ以上のチャンネル34において真空を引くことによって粒子38でロードされる。個々のチャンネルに差動的に真空を提供できることにより、そのチャンネルに粒子を向けることができる。傾斜した孔36は単一の粒子を収容し、すべての傾斜した孔36が粒子で満たされたとき、分析の間の位置に粒子を維持するために真空を保持できる。図2Cと2Dに示すパッシブなシステムを用いることができる。図2Cにおいて、シリンダ状のピット40は、基板42にエンボスされている。粒子44は、粒子が個別にエンコードされるかどうかにより、明確にまたは非明確にピットに置かれている。粒子が個別にエンコードされているなら（米国特許第5,565,324参照）、そして粒子が信号を提供するなら、粒子は個別に分離されデコードされる。しかし、粒子が個々にエンコードされなければ粒子は明確に特定のピットまたはサイトまたはセグメントに導くことができ、粒子の規定を提供するヘッダが設けられる。図2Dに示されているように、丸くなったピットまたは刻み目46は、粒子を囲むために基板48にスタンプすることができる。各場合において、粒子48は磁性または非磁性とすることができ、基板は磁化可能ととすること、またはしないことができる。より大きな安定性のために、基板のピットおよび図2Eに示す粒子は、ピラミッド形状52、キュービク形状54、または円錐形56のような種々の形状を持っている。この様に、一度粒子が基板の刻み目またはピットに収容されると、その位置にしっかりと保持される。もちろん、真空位置づけのように、粒子を方向付けるための他のモードと種々の形状を用いることができる。加えて、異なった形状を、異なったサイトに粒子を方向づけるために採用することができ、形状およびサイズが異なった結合成分と共に異なった粒子のセクションまたはセグメントを提供するために用いることができる。

【0049】

図3Aおよび3Bには、異なる放射状パターンを有する、アレイ準備中の、2

つの異なるディスクが示される。図3Aでは、ディスク58は、微粒 (particles) のリニアな放射状アレーを有しており、ここに、各スポーク62は同一のまたは異なる微粒であり、またここに、各スポークは、特定のスポーク内における微粒の性質を規定するためのヘッダを備えることができ、該スポーク62は個々に付加される。図3Bは図3Aと、ディスク58b上においてあるパターンをもって微粒60bが付加される点を除いて、類似であり、これにより、複数のスポーク62bが同時存在的 (contemporaneously) に形成され、ここに合成物の同一の有機体を有するセクタになるように、スポーク62bによるパターン内のどの一地点の微粒60bも同一の組成物 (composition) である。ディスクの各々は、円状の動きをするための軸上に設けた中央孔64を有する。微粒およびヘッダの放射状配列に代えて、図4では、ディスク66は、単一の溝68によって例示する複数の円状溝を有し、ここで、微粒70は、円上に均等配置される。各溝は、同一または異なる組成物を有する微粒を保持することができ、ここに、異なる組成物の各々に対して異なるヘッダを、該溝または異なる微粒内に、用いることができ、これは関連する微粒を特定する符号化 (coding) のために供される。

【0050】

図5において、本実施例は、個々のセグメントとして用意されたアレーを用いる。この用意されたアレーは長方形、正方形、平行6面体、三角形等、どのような形態でもよい。本図では、セグメント70は複数のピット72を有しており、このピット内には、所定のアレーにおいて、微粒が入れられる。さらに、セグメント70はディスク74上に位置決めされ、適宜の手段にて印付けされる。図5において、セグメント70は、ディスク74の中央孔76から間隔を置いて、放射状に位置付けかつ分割される。このセグメントは、対称にまたは非対称に配置可能であるが、好ましくは対称配置がよいことを理解されたい。このセグメントは、異なる数の列 (row) 78を有することができ、該列78につき同一または異なる数のピット72を有することができる。各ピット72、列78、またはセグメント70は、同一または異なる合成要素 (bound component) を有することができる。セグメント70は、有利には個々にまたは一緒に処

理されて、アッセイ用のまたはアッセイ形成用の合成要素を提供する。アッセイは各セグメントと一緒に、個々に、実行され、そしてディスクは、セグメント72を読み取るために単独で用いられ、または、もし必要ならば、セグメント72はディスク78上にアレイ状に配列され、ディスク78上にて当該アッセイが実行される。ディスクを部分的に用いれば、それは、本発明での高精度性と迅速性を維持しつつ、サンプルのアッセイにおいて、より高い柔軟性が得られる。

【0051】

図6において、回転可能なディスク80は、各々が符号化されアドレス可能なセクションに分割される。このディスクは、セクタ80と円状トラック84とに分割される。与えられたトラック84のセクタ82の始めはヘッダ86であり、このヘッダ86は、セクタナンバーとトラックナンバーについての情報を記述する。ヘッダ86は、境界線88を有し、これはヘッダ86を、トラック84内の合成要素から隔離する。ヘッダ86は、くぼみ90からなり、これらは可変長であって基板上に浮き彫り可能である。ピットは、最大干渉コントラストが得られるような深さを有する。これは、約0.1~20ミクロンメートルの範囲の深さをもってなされ、さらに一般的には0.25~10ミクロンメートルである。短ピットおよび長ピットの異なる組合せによりセクタおよびトラックに関する情報が規定され、これにより、ヘッダ86に隣接するトラック84内に存在する合成要素を規定することができる。与えられたトラック84およびセクタ82内でのサイトオーダナンバーは、該サイトの実際の位置と内容を決定する。図7Aのスキヤナ100は、光放射を行う光源102と、該光を整形するビーム整形モジュール104とからなる。このビーム整形モジュールは、ビーム整形光学系106および108からなり、ビームスプリッタ110により分光されるビームの整形を行う。ビームスプリッタ110は、1つの光路上の励起光を、フォーカシングレンズ112および光ディテクタ114からなるパワーモニタへ方向付けし、第2の光路上で、励起光をビームスプリッタ116へ伝送する。これは該励起光を反射し、放射光を放射する。ビームスプリッタ110は、大半の励起光を透過させる透明ガラスであり、ビームのパワーを、光ディテクタ114が測定するに十分な光のみを反射する。または、ビームのパワーは、光源において決定しかつモニタ

することもできる。ビームスプリッタ116からの励起光はビームスプリッタ110に戻され、焦点合わせモニタとトラッキングのための第3の光路へ反射される。対物レンズ118は、ビームスプリッタ116からディスク120上への励起光を焦点合わせする。ディスクはモータ122により所定の速度で回転されるが、これは放射光ディテクタ124による受信信号に基づき変更できる。第3の光路上の励起光は、焦点合わせ光学系を介して、焦点合わせ、トラッキングおよびヘッダ面ディテクタ136に方向付けされる。焦点エラー信号、トラッキングエラー信号、ヘッダ読取信号およびサイトナンバー信号等の位置信号が生成される。焦点およびトラッキングエラー信号は、対物レンズボイスコイル136に入力され、このボイスコイル136は対物レンズ118を保持すると共にディスク120との関係でエラー信号を最小にするように該対物レンズ118を動かす。ビードに起因する焦点変動を無視できるとき、特にビードの直径が約10ミクロンメートルより大であって数値アパーチャ直径がビードサイズを収容するような大きさに選ばれるとき、かなりの許容範囲が許される。さらに大事なことは、焦点制御により、ディスクのウォップル（みそすり運動）が補償されることである。トラッキングエラー信号のDC成分で放射位置モータ（図示せず）を駆動して、対物レンズの大きなオフセットによる逆効果を最小化したスキヤナを別のラックに移動させる。放射光ディテクタモジュールは、対物レンズ118と、ビームスプリッタ116と、フィルタ112および126と、焦点合わせレンズ128と、ディテクタ124とからなり、そのディテクタは、シリコンダイオード、光電子増倍管、アバランシェホトダイオード等から構成できる。別の光ディテクタモジュール130は図7Bに示される。これは、フィルタ112aおよび126bと、下側焦点合わせレンズ128bと、収束レンズ132bと、ディテクタ124bからなる。

【0052】

検出パス内で放射波長は、励起光を阻止するフィルタ126aまたは126bをとおして、ここで、放射光が通過する。励起波長を選択的に阻止する第2阻止フィルタ112bまたは126aは、また、励起光からのノイズをさらに最小化するためにも使用される。

ディスクスキャナはまた、ディスク上に固定された小型矩形マイクロアレーのある特定の検出をすることもできる。スピニング矩形アレーは円状の対称トレースを生成しないが、トラッキングボイスコイルは、トラックがアレー上にある限りは、回転対称からのずれを収集して該アレーに追従可能である。あるいは、矩形遺伝子アレーパターンに対し、遺伝子スキャナに代えて、各矩形サブアレーを検出するために、撮像デバイスまたはビューラスタスキャンの小領域を用いることも可能である。アドレスは、アレーが多数の有効サイトを保持可能にしつつ、高い繰返性をもって高速にアレーの位置決めができるようにする。1つの特定の実施例では、光源をラインパターン上に焦点合わせしまたサブアレーを横切るラインをスキャンする。

【0053】

図8に示す他の実施例では、高速発振信号を、低速トラッキングエラー信号に入力してトラッキングボイスコイルを駆動し、これによりライン162で示すようにトラックをラスタスキャンする。ビームは、小さいビームを用いて、1またはそれ以上のトラック164内でビードを横切るように動き、これにより、共焦点検出を採用して1またはそれ以上のトラックを読取可能とする。図8は、トラック164上に焦点合わせされたレーザビーム（図示せず）を用いて、ビード166を横切りスキャンする複数のトラック164を示す。

【0054】

トラッキングが維持される方法は図9及び図10に示されている。図9A、9B、及び9Cは、外側のフォーカス、フォーカス及び内側のフォーカスの3つの異なる状態を示している。スポットサイズ151はそれがフォーカスの中に及び外に移動する時に変化する。図9において、ディスク142からの励起した光線140は、図7においてレンズ134として示されている対物レンズ144及びサーボレンズ146を通過して、クワッドセルディテクタ150に至る。クワッドセルディテクタ150はサーボレンズ146の公称焦点位置の僅かに下に配置されている。この位置において、スポットセンタ154は、ディスクがインフォーカスの時はフォーカシングエラー信号(FES)がゼロになるように、ディテクタのセンタに対して調節される(図9B)。スポットのセンタ154は、上限

A及びBにより受け取られた信号が象限C及びDにより受け取られた信号よりも特定の量及び比率だけ常に大きいということを仮定している。これらの値からの変位は光学系がアウトオブフォーカスにあることを示している。公称フォーカスはライン152に沿って示されている。

【0055】

FESは次の式により計算される。

【0056】

【数1】

$$FES = \frac{\alpha(A+B) - (C+D)}{A+B+C+D}$$

【0057】

この信号は焦点位置を表しており、 α は調整可能な電子ゲインファクタであり、A、B、C、及びDはディテクタの4象限の各々における電圧信号の測定により決定される。サーボシステムの性能は微分フォーカスエラーを用いて改善されてパターンノイズを消去する。微分システムにおいては1つのFESが各パスで生成される。微分信号は2つの個々のFES信号の差から得られる。

【0058】

トラッキングエラー信号(TES)は光ビームとディスクの構造の間の相互作用から得られる。回折されたオーダの位相はトラッキング溝に関するビーム位置の関数である。回折されるオーダは0次の反射ビームと干渉して、図10B内のシャドウのエリアに示されるように、ディテクタにおけるブライト及びダーク変調を生成する。TESはディテクタのスプリットサイドの電圧信号の差から得られる。ビームがトラック上の中心にくると、1番目と-1番目のオーダは同一位相を持ち、同じ干渉パターンを生成する。ビームが中心から外れると、その2つのオーダは異なる位相を持ち、それにより一方の側が他方より強くなって、非ゼロTESとなる。バウンドコンポーネントがビーズにリンクすると、実際のトラ

ッキング溝は一連のビーズとなる。ディスクが検出電子装置の波長より速いスピードで回転すると、平均トラッキングエラー信号はトラックの中心からの変位の影響を受ける。スキヤナが、あるサイトを通過すると、ヘッダ又は実際のサイトのピットのエッジからの散乱はディテクタにより集光された光量を変化させる。こうして、すべてのディテクタセルの和がヘッダ情報を読むために又はサイト位置のトラックを確保するために使用される。この信号はフォーカス変化信号よりはるかに速く、したがってフォーカスにおけるその効果は平均化される。

【0059】

TES はつぎの式で計算される。

【0060】

【数2】

$$TES = \frac{(A+D) - (B+C)}{A+B+C+D}$$

【0061】

ディテクタ上の光の状態は図10A、10B、及び10Cに示されており、それらは図9A、9B、及び9Cの状態とそれぞれ対応している。図10Aにおいて、外側のフォーカスが示されており、図10Bにおいてフォーカス156内でシャドウ160がディスクのトラッキングからの回折の結果として示されている。図10Cは内側のフォーカスの図を示している。

【0062】

電子装置及びコンピュータ制御図が図11に示されている。ディテクタ166は光放射を電氣的信号に変換する。OPアンプ170はディテクタ166により検出された信号を増幅し、その増幅された信号はアナログーデジタル変換器172によりデジタル化されてデジタル数値が与えられる。デジタル数値はコンピュータ174により集められてラベル又は他の信号生成エンティティの存在を判定するために使用される。この結果は次いで、その結果を表示するモニタ

、プリンタ、スピーカ又他の装置であり得るディスプレイ装置176に送られる。その情報は更に処理されて、グラフ、ライン又はバー、数値表示等が得られる。

【0063】

図11に示されるサーボ光学系及び電子装置180はフォーカシング及びトラッキングのエラー信号を計算する。この信号はフォーカスとフォーカスされたビームの横位置を調節するためにボイスコイル182にダイナミックに供給されて、ビームを所望の位置に所望のサイズのビームで保持する。このビームは電圧信号をコンピュータ174に供給するパワーモニタディテクタによりモニタされる。光源の所定パワーからの変位が検出されて、光源186は所望のパワーを生成するように修正される。ヘッダ及びサイト位置検出システム190はフォーカスとトラック内のビームのサイトに関する情報をサーボ信号装置189に供給し、それによりボイスコイル182が修正される。コンピュータはスピンドルモータ192をモニタしてモータのスピードを調整する。そのスピードは、一定であるか、ディスクから受けた信号とともに変化するか、又は所定のプログラムに従って変化する。同じ電子装置はまたヘッダ情報を読み取ることができ、その情報はコンピュータ174により集められて、位置をデータ信号に合わせる。各サイトはまたヘッダ電子装置からサイト位置信号を生成し、コンピュータにより集められたその信号は正確な位置と読み出された信号とを合わせるために使用される。サイトジオメトリにより生じるあらゆる効果を減少させるために、読出信号とサイト位置信号との差をとることにより差分回路が使用できる。

【0064】

対象装置のソフトウェアは以下のシステム、即ち、モータ、サブシステムステータス、様々なデータチャネル、バックグラウンドの差分、信号エンハンスメント、ラベル化されたサイトを決定するためにサイト位置に関する検出された信号の管理、グラフィックユーザインターフェース、オーダディスプレイのための結果の配置、又は出力に関するレポート及び分類能力、の各々を制御するミッション制御ソフトウェアを備えている。

【0065】

主題の発明は2つの異なるコンポーネント間の干渉を迅速に検出する方法を提供する。この方法及び装置により多数の異なる物体 (substance) を、同時に又は連続してスクリーニングすることを可能にし、それにより異なる物体間の相互干渉の直接的な比較が可能になる。この結果は迅速に読み出し記録することができる。この手順により、ヌクレイック酸とストランドの間、プロテインとヌクレイック酸を持つプロテインとストランドの間、カルボハイドレートとジピッド (lipids) とのお互いの間、又は開発中の薬品における他のタイプの成分の間の相互作用の検出、診断分析を行うこと、法医学薬剤、細胞通路の研究等が可能になる。

【0066】

本明細書に記載したすべての刊行物及び特許出願は、個々の刊行物及又は特許出願が特定の且つ個々に参考のために取り込まれたと同じ範囲で参考のために取り込まれている。

本発明は十分に記載してきたが、多くの変形及び修正が添付の請求の範囲の精神から逸脱することなく可能であることは当業者に明らかである。

【図面の簡単な説明】

【図1A】

図1Aは、それぞれ磁気ビーズに結合した核酸又はタンパク質の下絵である。

【図1B】

図1Bは、それぞれ磁気ビーズに結合した核酸又はタンパク質の下絵である。

【図2A】

図2Aは磁化針を用いて固形支持体に結合した粒子の概略図である。

【図2B】

図2Bは真空チャネルを用いて固形支持体に結合した粒子の概略図である。

【図2C】

図2Cは異なるくぼみの部位において位置している粒子の概略図である。

【図2D】

図2Dは異なるくぼみの部位において位置している粒子の概略図である。

【図2E】

図2Eは異なる形の粒子の眺望図の描写である。

【図3A】

図3Aは、異なる粒子の配列を持つ固形支持体の平面図である。

【図3B】

図3Bは、異なる粒子の配列を持つ固形支持体の平面図である。

【図4】

図4は本発明による異なる粒子の配列を有する固形支持体の平面図である。

【図5】

図5は固形支持体上に区分及び自身の位置を含む粒子の平面図である。

【図6】

図6は固形支持体の分解部分を持つ、固形支持体の平面図である。

【図7A】

図7Aは対象の発明による光学系の概略図である。

【図7B】

図7Bは対象の発明による光学系の概略図である。

【図8】

図8は固形支持体のラスタースキャンの使用の絵画図である。

【図9A】

図9Aは固形支持体における光学系の焦点の変化を含む異なる状況の概略図である。

【図9B】

図9Bは固形支持体における光学系の焦点の変化を含む異なる状況の概略図である。

【図9C】

図9Cは固形支持体における光学系の焦点の変化を含む異なる状況の概略図である。

【図10A】

図10Aは固形支持体における光学系の焦点の変化を含む異なる状況の概略図である。

【図10B】

図10Bは固形支持体における光学系の焦点の変化を含む異なる状況の概略図である。

【図10C】

図10Cは固形支持体における光学系の焦点の変化を含む異なる状況の概略図である。

【図1A】

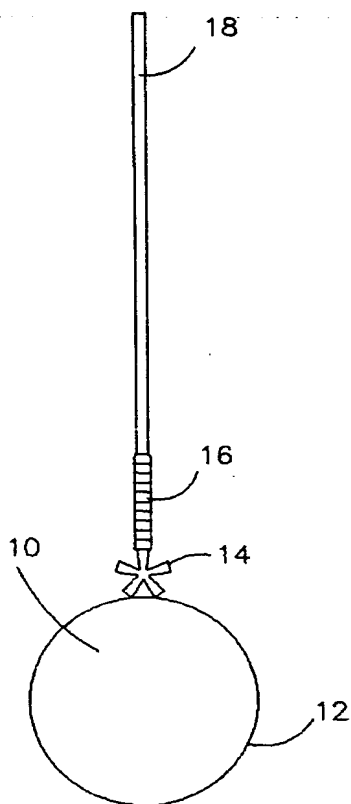


FIG. 1A

【図1B】

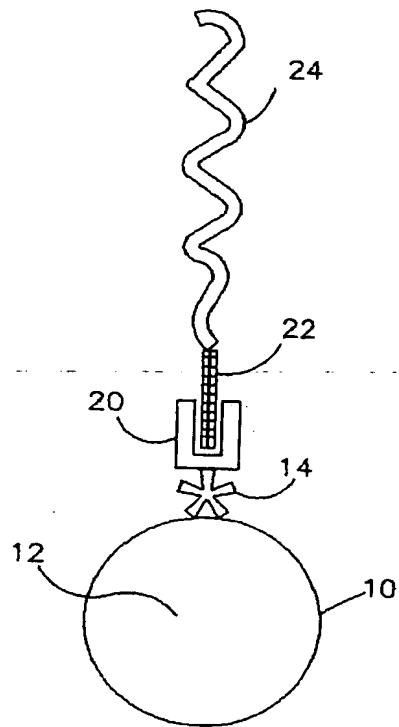


FIG. 1B

【図2A】

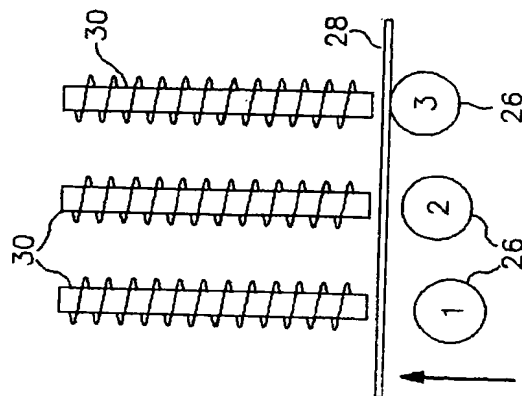


FIG. 2A

【図 2 B】

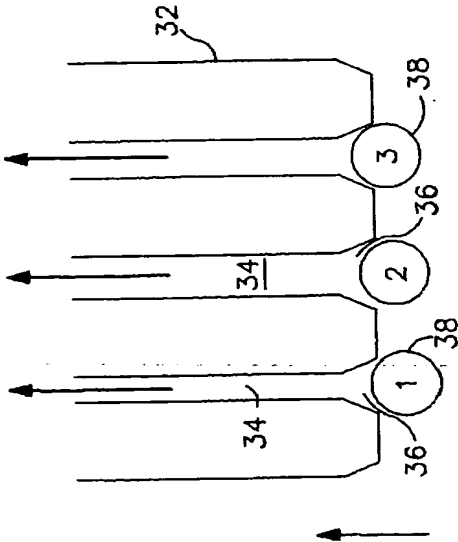


FIG. 2B

【図 2 C】

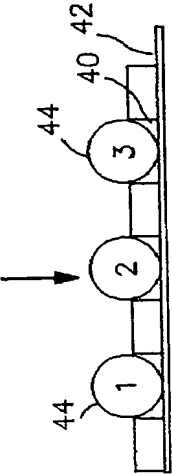


FIG. 2C

【図 2 D】

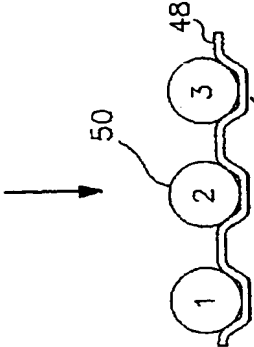


FIG. 2D

【図 2 E】

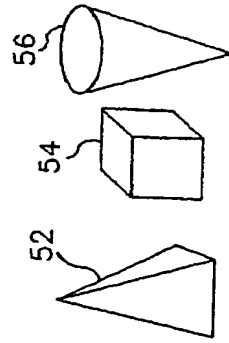


FIG. 2E

【図 3 A】

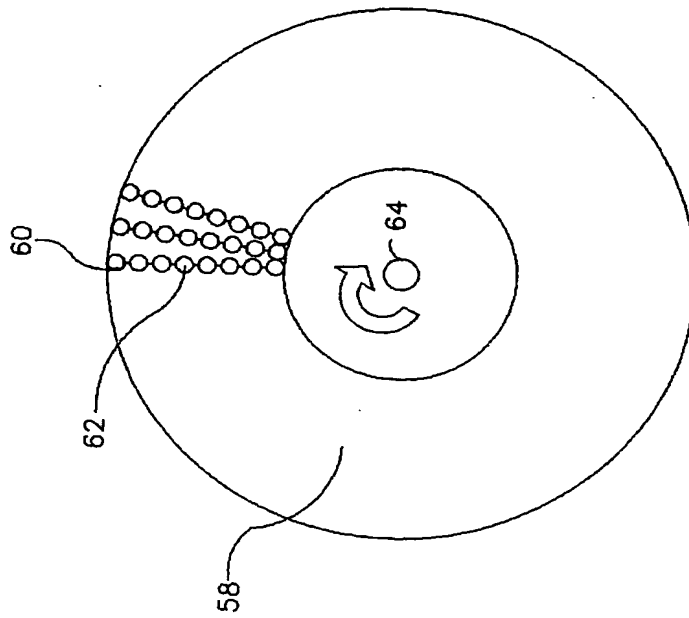


FIG. 3A

【図3B】

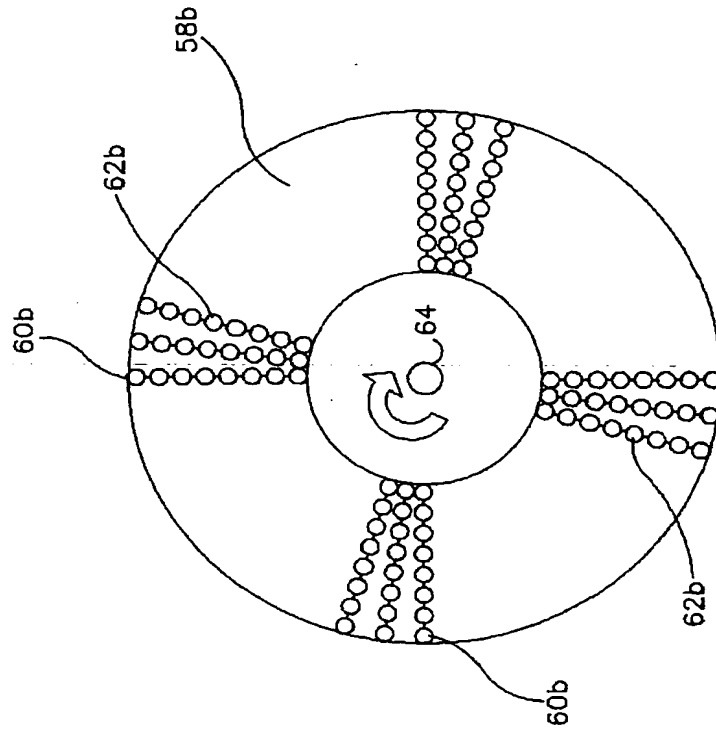


FIG. 3B

【図4】

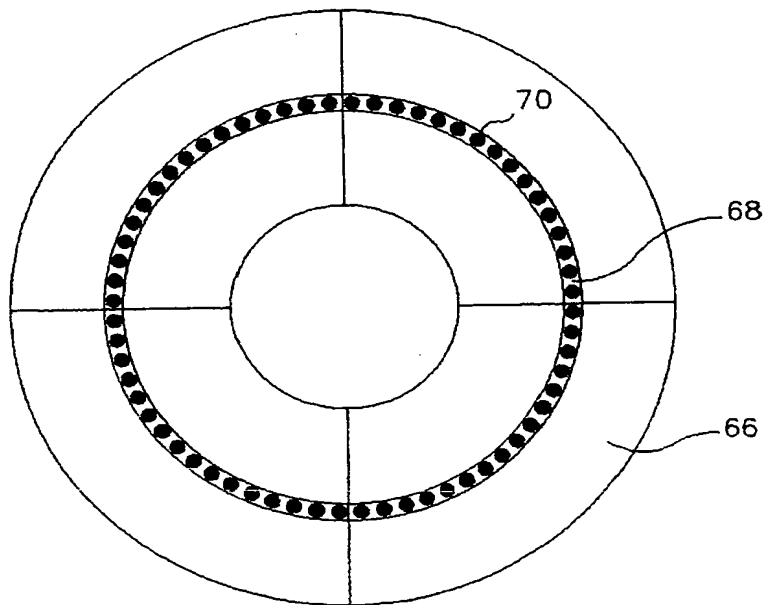


FIG. 4

【図5】

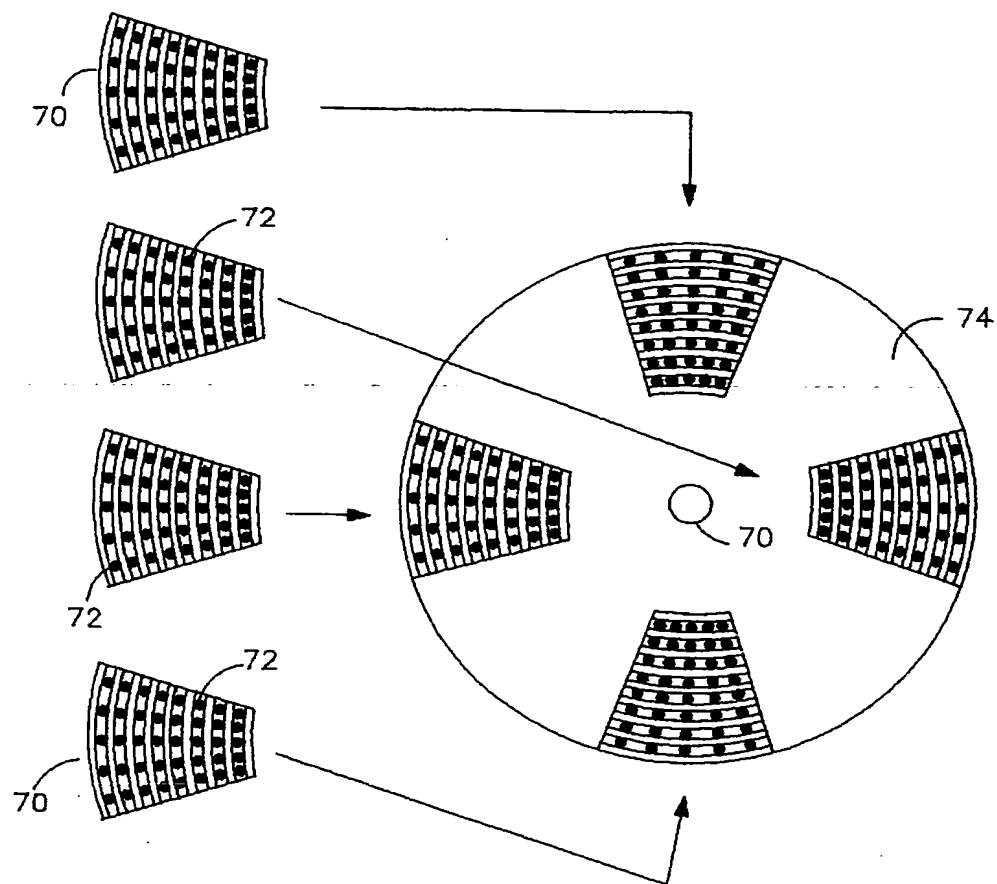


FIG. 5

【図6】

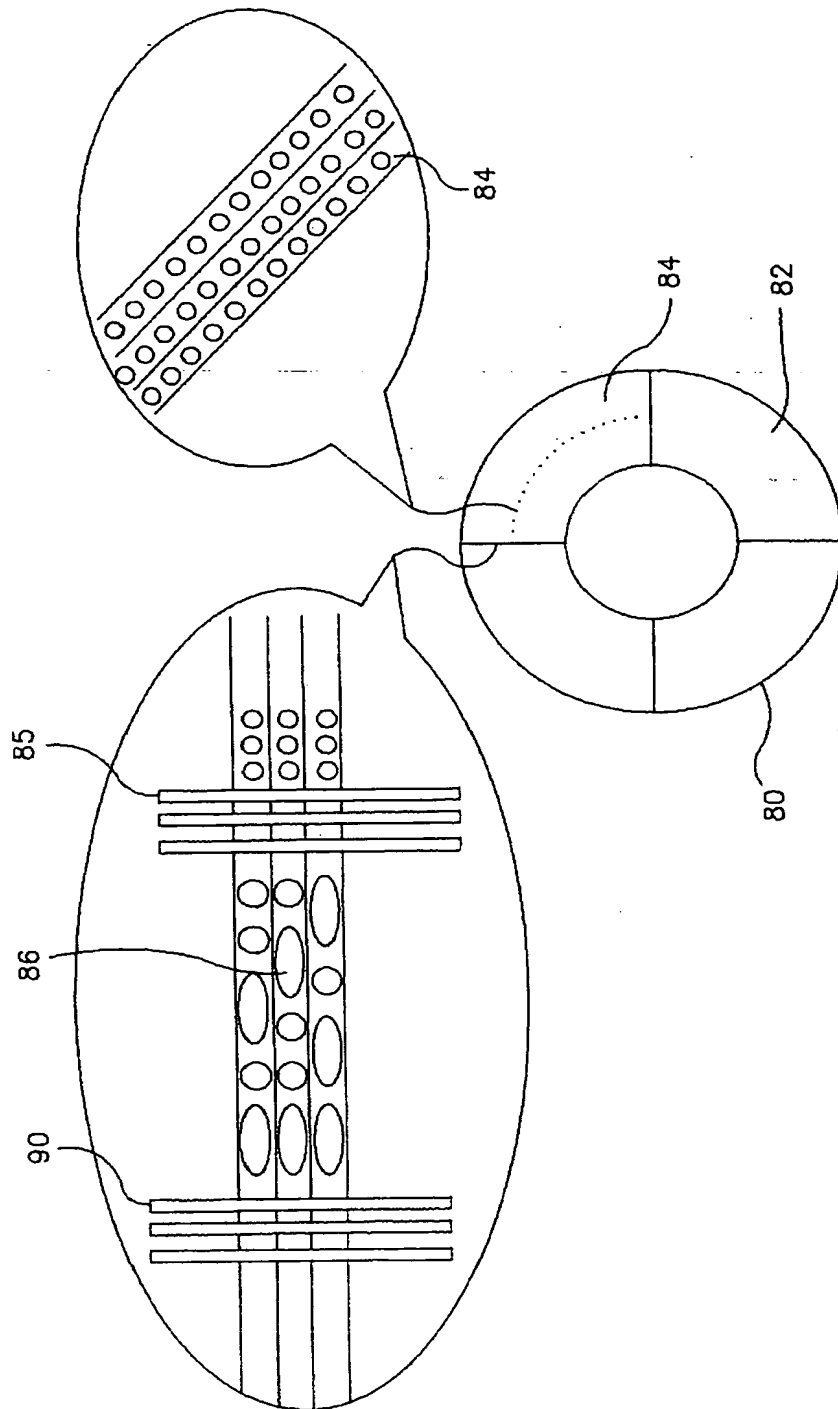


FIG. 6

【図7A】

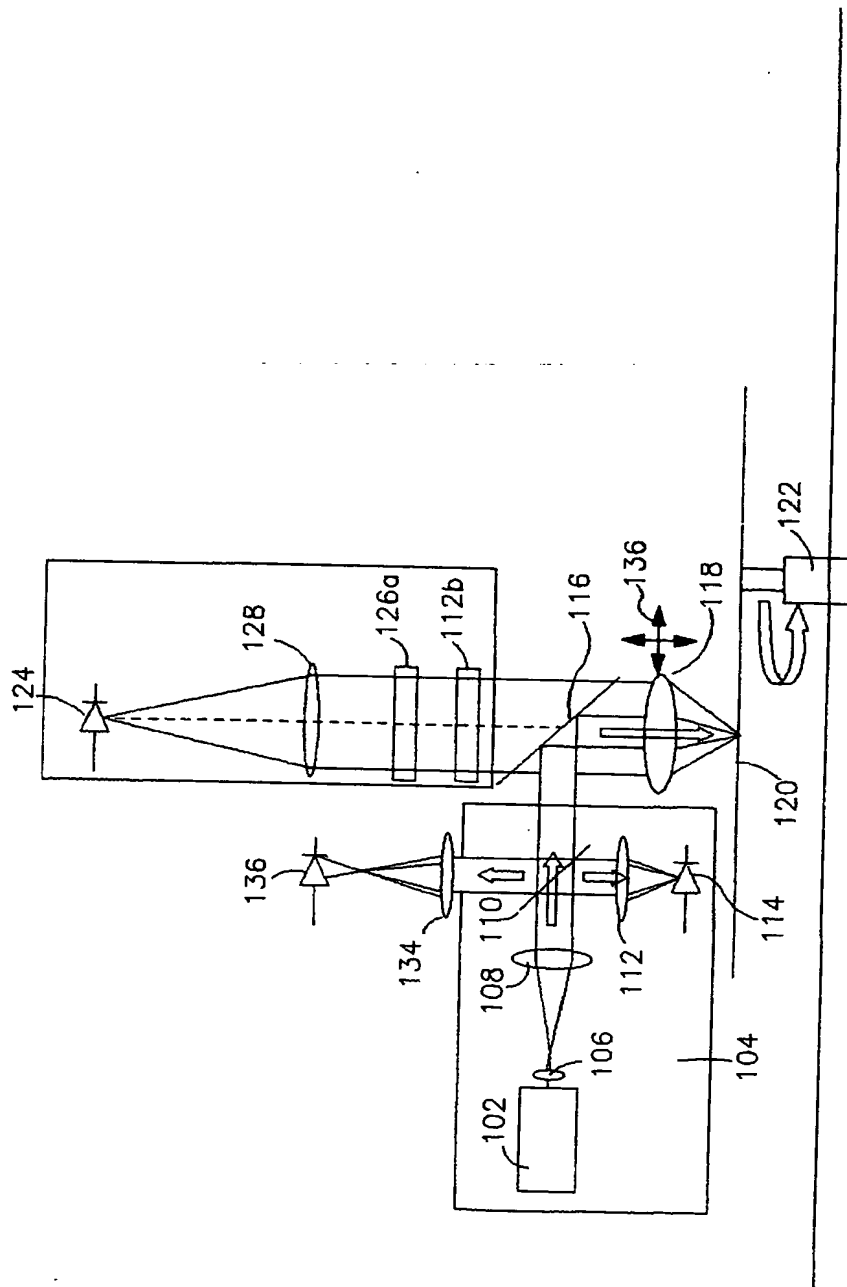


FIG. 7A

【図7B】

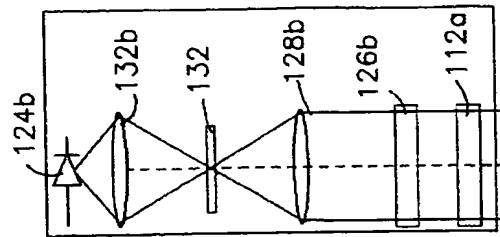


FIG. 7B

【図8】

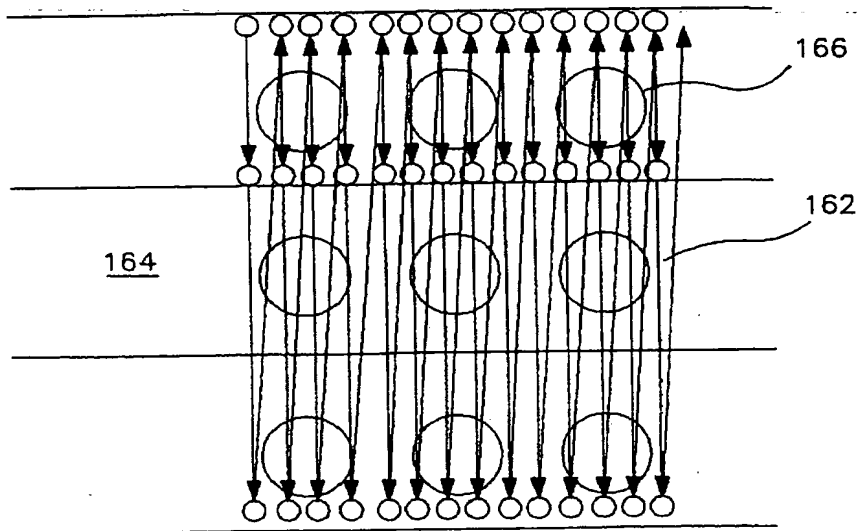
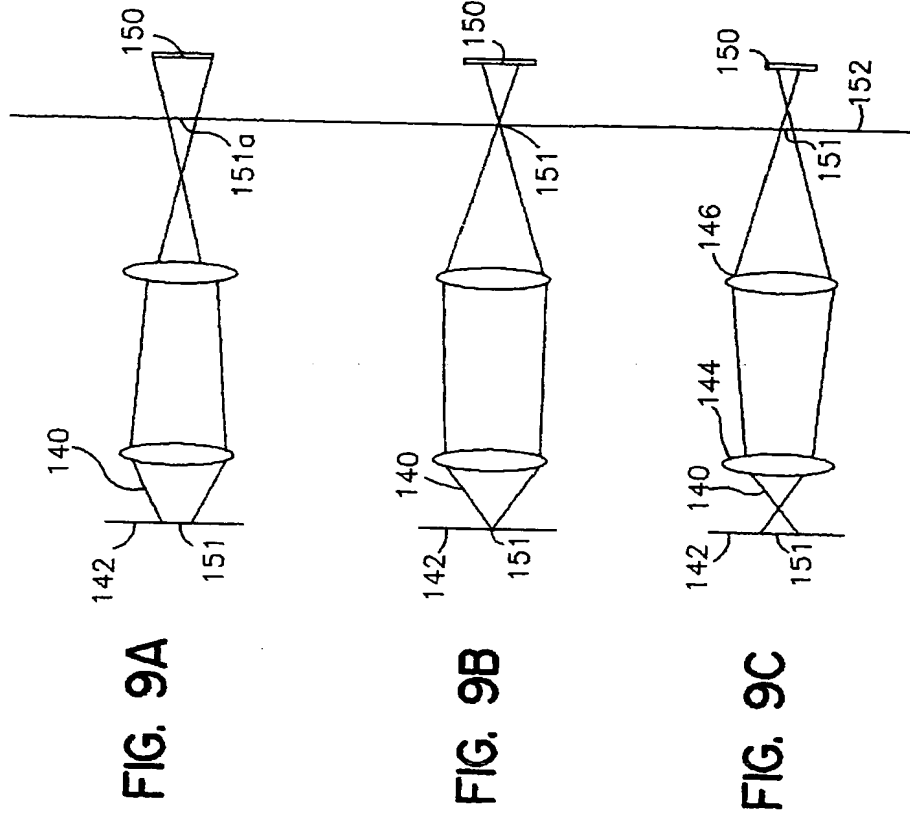


FIG. 8

【図9A】



【図9B】

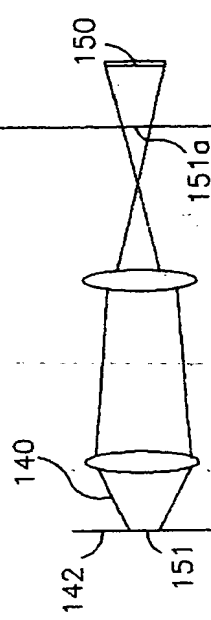


FIG. 9A

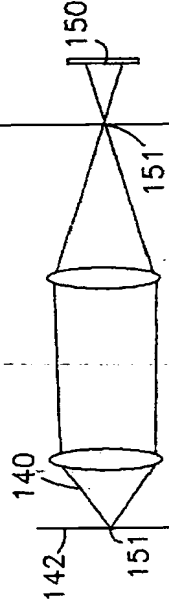


FIG. 9B

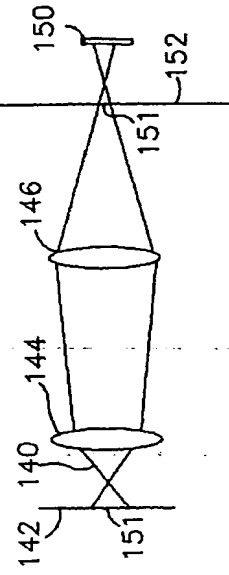
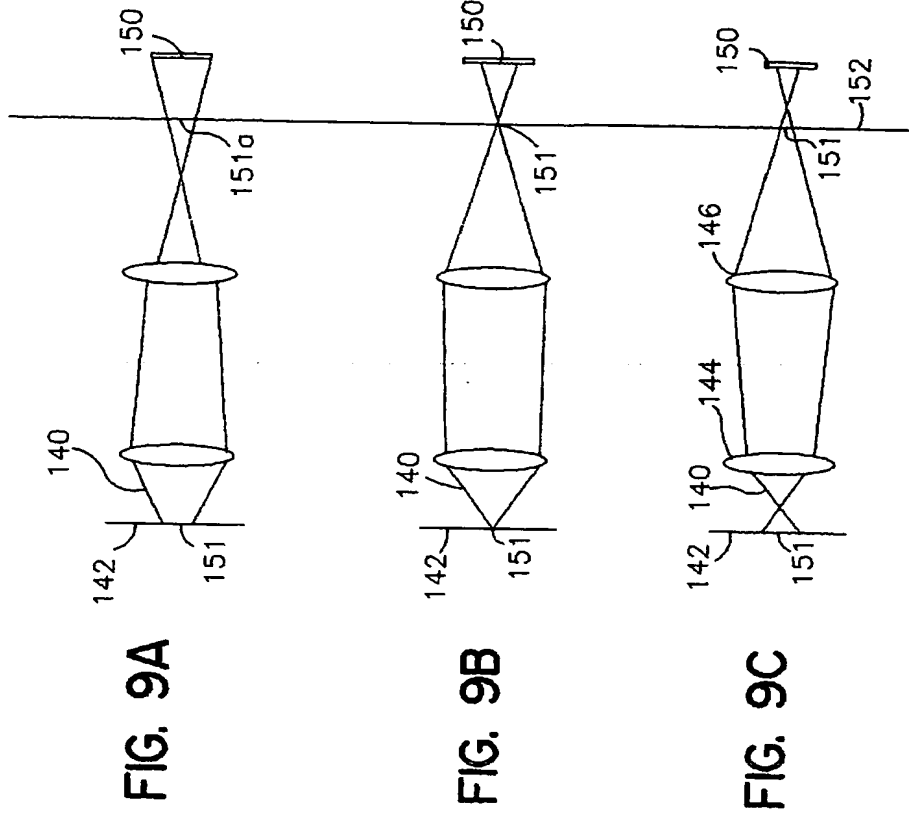
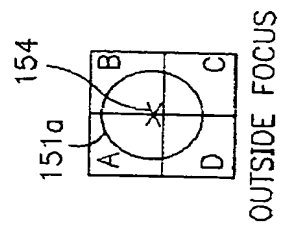


FIG. 9C

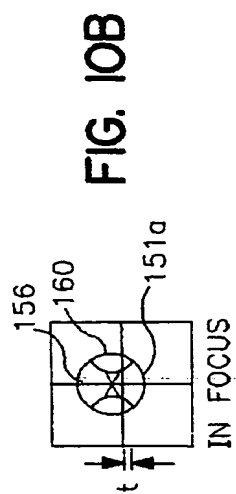
【図9C】



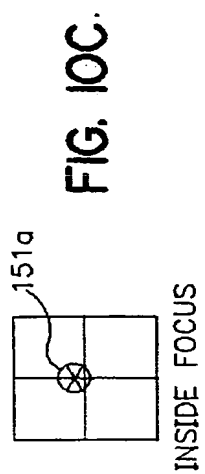
【図10A】



【図10B】



【図10C】



【手続補正書】

【提出日】平成12年5月30日(2000.5.30)

【手続補正2】

【補正対象書類名】要約書

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正内容】

【要約】

同一又は異なるタイプの合成物の異なる成分の間の相互作用を判定する方法及び装置が採用されている。この装置はトラック内にサンプルのアレイを与え、トラックで光放出ラベルが励起され放出された光が検出される。ヘッダがサイトを規定するために与えられて、特定の相互作用が迅速に検出される。特に、円形トラックを持つディスクはヘッダとともにトラックのサイトを規定して、正の信号がヘッダにより与えられる情報に関係して解釈され得る。分析試験のためにディスクに後に取り付けられるプリプリペアセグメントのような様々な変形が可能である。

【手続補正書】

【提出日】平成12年6月15日(2000.6.15)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正内容】

【発明の名称】 高速スクリーニング検査方法および装置

【特許請求の範囲】

【請求項1】 結合グループと可動グループを含む複数の成分をスクリーニングするためのシステムであって、前記結合グループは複数のメンバーを含み、さらに前記可動グループは光検出可能なラベルで直接または間接的にラベル付けされているものにおいて、前記システムは：

A. 異なるサイトで複数のヘッダを含み該ヘッダは前記各サイトにおいて前記結合成分グループの異なるメンバーを定義するためのものである固形支持体と；

B. ラベルの存在下において検出可能な光信号を形成するために前記サイトを照射するための光学手段と前記光学手段を前記固形支持体に対して焦点を合わせた状態に維持するための光学移動手段と；

C. 前記ヘッダを読取りかつ前記サイトのそれぞれにおける前記信号を検出するための読取器と；

D. 前記固形支持体からの光を受信するように配置された焦点検出器であって、該焦点検出器によって受信された前記光の位置に関連する焦点信号を送信するための焦点検出器と；

E. 前記サイトにおけるラベルの存在を決定するために前記読取器からの前記信号を送信するための電子回路に接続するための手段；を備えるシステム。

【請求項2】 前記固形支持体は複数のトラックを有し、前記ヘッダは前記トラック中の前記結合成分グループのメンバーを定義するものである、請求項1に記載のシステム。

【請求項3】 前記固形支持体は、前記結合成分メンバーが結合される粒子を受け入れるための複数の窪みを備える、請求項1に記載のシステム。

【請求項4】 前記結合成分グループのメンバーを前記固形支持体上の特定のサイトに配置するための印刷手段を更に備える、請求項1に記載のシステム。

【請求項5】 前記印刷手段はインクジェットプリンタを備える、請求項4に記載のシステム。

【請求項6】 前記固形支持体はディスクであり、前記システムはさらに前記ディスクを回転するためのモータおよびプラットフォームを備える、請求項1に記載のシステム。

【請求項7】 結合グループと可動グループを含む複数の成分をスクリーニングするためのシステムであって、前記結合グループは複数のメンバーを含み、さらに前記可動グループは光検出可能なラベルで直接または間接的にラベル付けされているものにおいて、前記システムは：

A. 前記結合グループ成分を含む複数のトラックと、各サイトにおいて前記結

合成分グループの異なるメンバーを定義する前記異なるサイトにおける光散乱ヘッドを備える固形支持体と；

B. ラベルの存在下において検出可能な光信号を形成するために前記サイトを照射するための光学手段と前記光学手段を前記固形支持体に対して焦点を合わせた状態に維持するための光学移動手段と；

C. 前記ヘッドを読取りかつ前記サイトのそれぞれにおける前記信号を検出するための読取器と；

D. 前記固形支持体からの光を受信するように配置された焦点検出器であって、該焦点検出器によって受信された前記光の位置に関連する焦点信号を送信するための焦点検出器であって、4分割検出器および差分焦点誤差検出器を備える焦点検出器と；および

E. 前記結合メンバーの前記可動メンバーに対する結合特性を決定するために、前記サイトにおいてラベルの存在を決定するために前記読取器から前記信号を受信し、前記信号は前記ヘッドからであり、かつ前記光学手段を前記サイトにおいて焦点が合った状態を維持するために移動させるためのコンピュータ；を備える、システム。

【請求項8】 トラッキング誤差信号検出器をさらに備え、前記トラッキング誤差信号検出器は：

F. 前記4分割セルの分割側からの電圧信号を検出し、0からのいかなる偏差をも表示するために前記コンピュータにトラッキング誤差信号を送信するためのトラッキング誤差信号検出手段；および

G. 前記トラッキング誤差信号検出手段から前記信号を受信し、前記トラッキング誤差信号を0に再記憶するために前記光学移動手段に前記光学手段を移動させるように命令するための電子回路、を備える、請求項7に記載のシステム。

【請求項9】 前記光学移動手段は音声コイルを備える、請求項8に記載のシステム。

【請求項10】 前記トラックは、前記結合成分が結合される、1～100 μ の範囲の大きさの粒子を備える、請求項7に記載のシステム。

【請求項11】 前記固形支持体は複数の独立したセグメントを備える、請

求項7に記載のシステム。

【請求項12】 前記ヘッダは、少なくとも2個の窪みが異なっている、複数の窪みを備える、請求項7に記載のシステム。

【請求項13】 $5 \sim 5000 \mu\text{m}$ の範囲の断面を有する複数の同心円トラックと；

前記トラック中の粒子であって、前記複数の粒子は異なる分子グループのメンバーと結合されているものと；

照射された場合独特の光信号を供給し、前記光信号は前記グループの特定のメンバーに関係している、前記トラック中のヘッダ；を備える円形ディスク。

【請求項14】 前記ヘッダは、少なくとも2個の異なる大きさの窪みを備える、請求項13に記載の円形ディスク。

【請求項15】 各トラックは前記粒子を受け入れるために複数の凹みを有する、請求項13に記載の円形ディスク。

【請求項16】 既知の分子のファミリーのメンバーとの複合体生成のために複数の分子を含むサンプルを高速スクリーニングするための方法であって、前記方法は：

その中に前記分子のファミリーを分散した複数のトラックを有し、該トラックは前記分子のファミリーのメンバーに関連したヘッドを有しかつ照射された場合独特の光信号を生成するものであることを特徴とする固形支持体に、前記サンプルを添加し；

前記分子のファミリーのメンバーが前記サンプル中で分子の複合体を生成するように、十分な時間前記固形支持体をインキュベートし；

前記サンプル中の前記分子が蛍光体であるかまたは複合体の生成後において蛍光体とされるとの条件下において；

前記分子のファミリーを励起光によって照射し；さらに

生成されたいかなる複合体からの発光および前記ヘッダからの光を検出し、それによって複合体を生成する前記分子のファミリーのメンバーを決定する；各ステップからなる方法。

【請求項17】 前記インキュベートの後で、前記固形支持体を洗浄して前

記サンプル中の非複合体分子を取り除くステップをさらに備える、請求項16に記載の方法。

【請求項18】 前記サンプル中の前記分子は核酸を含む、請求項16に記載の方法。

【請求項19】 前記サンプル中の前記分子はタンパク質を含む、請求項16に記載の方法。

【請求項20】 前記サンプル中の前記分子は、核タンパク質を含む、請求項16に記載の方法。

【請求項21】 前記分子の既知のファミリーは少なくとも100個の異なるメンバーを含む、請求項16に記載の方法。

【請求項22】 前記分子のファミリーの前記メンバーはビオチンおよび（ストレプト）アビジン間の複合体によって、約1～100 μm の範囲の大きさの粒子に結合されている、請求項16に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

（序）

バイオテクノロジー革命に本質的付随して、情報処理に関する物質、情報及び方法が非常に拡大しつつある。例えばコンビナトリアルケミストリー、ポリメラーゼ連鎖反応、組換え法による差異分析、などの開発により、薬物、薬物の標的、疾病の病因要素などとして働き得る物質を同定する可能性が開けてきた。多くの物質の取り扱い及び調査が可能となったので、多数の物質を短時間に調査するために多数の技術が考案されている。

【0002】

この様な技術の1つとして、マスキングし表面の露出部分に物質を結合することにより、微視的なサイトに特定の物質を配置するための、半導体技術を用いた結合成分アレイがある。例えば米国特許5, 578, 832を参照すること。その他の技術として、米国特許5, 663, 242及び5, 604, 097並びにそれらに引用された参考文献の発明がある。

【0003】

異なる化合物間又は異なる型の化合物間の相互作用を調べる急速で正確な方法が望まれる。例えば、リガンドー受容体結合、タンパク質ータンパク質相互作用、核酸ー核酸相互作用、炭水化物ータンパク質相互作用、核酸ータンパク質相互作用など、又は3成分以上のより複雑な相互作用を調べることが望まれる。例えば、単一源（これは単成分又は複数成分の源でよい）を、複数成分のスクリーンと相互作用させる、あるいはこれの逆が、望まれる。潜在的な組み合わせは非常に大きい。また、分析のために同一スクリーンを繰り返し又は1回使うことが望まれる。1種以上の物質を有する選別用の列の部分、1回又は複数回探査すること、連続的な試料又は薬剤の列の一部又は全部を探査すること、などが望まれる。プロトコルが多数多様なので、使用したい大部分又は全てのプロトコルが可能となる単一のシステムが望まれる。

【0004】

いずれのアレイでも、任意の与えられたサイトの成分を同定する方法が必要である。特定の結合成分に必要な領域が小さいほど、特定領域から得られ得る情報が増える。従って、異なる結合成分の望ましい近接には、物理的に近接した異なる成分を正確に検出及び分別することが可能なシステムが必要である。このシステムは、特定サイトに存在する成分の性質の決定、そして結合成分との相互作用を決定するために、そのサイトに他の物質を添加した結果の決定を可能にするものでなければならない。システムの開発では、結合される成分をどの様に物質上に編成又は登録するか、その特定の位置をどの様に監視できるか、独立に検出する程度に各成分が分離されることを保証する方法、そして結合成分と、試料及び／又は薬剤との相互作用を検出する方法、を考えなくてはならない。この方法の各過程は、信号がノイズによって隠されないこと、そして多数の試料及び薬剤を効率良く且つ高速スクリーニングする方法を得ることを確実にするために、高い精度及び効率を必要とする。

(発明の要旨)

多数の成分を効率良く且つ高速スクリーニングするための方法及び装置を提供する。この場合、結合される第一成分又は可溶性の第二成分のいずれか、あるいはその両方に多様性があるべく、第一成分と第二成分との相互作用の発生の決

定が注目される。この装置は、(1) アドレスエンコーダを伴った、予め決定された登録位置に結合成分が配置される固形支持体；及び(2) 第一成分と第二成分との相互作用を検出するため読み取り器、である。この方法は、(1) 第一成分の付着のための固形支持体を用意すること；(2) 第一成分と第二成分とを何らか相互作用させるために、その2つの成分を混合すること；並びに(3) 第一成分と第二成分との相互作用の存在、及びその特定サイトを決定すること、を含んで成る。

(特定の態様の説明)

本発明によって、速やかに多くのイベントをスクリーニングする方法及び装置が提供される。本発明は、装置として(1) 結合成分のマイクロアレイ；及び(2) マイクロアレイ上の関心のあるイベントの発生を決定するための読取装置を含んで成る。本方法は、(1) マイクロアレイの製造；(2) マイクロアレイと、1つ又は複数の液体溶媒との結合；及び(3) マイクロアレイ上でのイベントの発生の決定(本イベントは、マイクロアレイにおける結合成分と、加えた試料、試薬などとの相互作用を含む)を含んで成る。

【0005】

マイクロアレイは、一般に多くの異なる成分を含む。理論では、一つの成分のみが存在しなければならないが、大部分において普通には少なくとも10、更に普通には少なくとも20、しばしば少なくとも50、望ましくは100又はそれ以上、そして更に1,000又はそれ以上が存在する。しかし普通には多くとも約 10^5 、更に普通には多くとも約50,000の成分である。理論上では異なる成分の数は 10^5 を超えうるが、限定されたサイトで特別に少ない量又は容量を有する能力により、大部分で100,000を超える必要はなく、そしてその様な大きな数の異なる成分はマイクロアレイの製造に、いくらかの複雑さを必ずや加える。成分の数は普通 10^5 を超えないが、個々でアドレス可能なサイトの数は、実質上それより多く、結合成分の性質、信号の供給源、検出される信号の性質、結合アレイの性質、例えばマイクロアレイの大きさ、マイクロアレイが製造される方法、等に依存する。

【0006】

結合成分は通常有機物であり、普通では単分子であり、大体はこれは少なくとも約125ダルトン及び多くとも約 5×10^6 ダルトンである。

しかしながら、分子の集合はまた、細胞小器官、例えば核、ミトコンドリア、プラスチド、リポソームなど、又は原核生物及び真核生物の両方の細胞の場合において使用されうる。本結合成分は、1つ又は複数の媒介物を用いて、固形支持体に直接結合又は間接的に結合されることができ、ここで媒介物は結合成分と固体基板との間のブリッジを提供しうる。媒介物は化学的なもの又は物理的なものを含みうり、ここで化学的なものは共有又は非共有結合、固形支持体への直接的な共有結合並びに化学的なブリッジを通した結合を含みうる。代わりとして、物理的なブリッジを使用することができ、ここで粒子が固形支持体に結合して使用される。非共有結合は、リガンドと受容体の結合、核酸-核酸結合、磁気的な結合、ホスト-ゲスト結合、等を含みうる。更に、二つのものの間の結合を強化させるために、二つのものが複合化された後に結合する化学的な反応部分と、化学的に活性化される化学的な反応部分等を用いて、熱又は光活性の結果として、共有結合が形成されえる。例えば、U. S. 特許番号5, 565, 324及びここで引用した参考文献を参照し、これらは特にここに組み込まれる。

【0007】

分子を固形支持体表面に共有結合させる一般的な応用において、該表面は、その結合した成分の性質及び該固形支持体の表面の性質に依存して、反応のための種々の官能性を用いて活性化することができる。これによってその固形支持体の表面は必要に応じて官能性の導入により修飾することができ、次に結合成分と反応させることができる。

【0008】

リガンド及びレセプターのため、自然の組合せ又は特定の結合対、例えば抗体とリガンド、ビオチンとアビジン又はストレプトアビジン、基質と酵素、炭水化物とレクチン、天然のレセプター、例えば細胞又は亜細胞レセプター及びそれらの天然の又は合成のリガンド等を用いることができる。あるいは、特定のハプテン又は抗原に対する抗体、特にモノクローナル抗体を調製してその特定の結合対としての組合せを用いることができる。例えばジゴキシン及びアンチジゴキシン

が市販されている。

【0009】

核酸結合成分のため、核酸を固形支持体に結合させる種々のアプローチを用いることができる。化学的に反応性のグループを核酸上に存在させることができ、この核酸は次に、化学的に活性な固形支持体表面と反応するであろう。例えば、表面上でケイ酸エステル、ハライド又は他の反応性シリコン種を用いることにより、核酸をシリコン成分と反応するよう修飾することができる。核酸の表面への共有結合のためにケイ素エステルを形成することができる。ケイ素官能性のかわりに、有機付加重合体、例えばスチレン、アクリレート及びメタクリレート、ビニルエーテル及びエステル等を用いることができ、これらには、核酸上に存在する官能基と反応することができる官能性が存在する。例えば、アミノ基、活性化ハライド、カルボキシル基、メルカプトタン基、エポキシド等を慣用的な方法に従って供することができる。これらの結合は、アミド、アミジン、アミン、エステル、エーテル、チオエーテル、ジチオエーテル等であってよい。これらの共有結合を形成するための方法は、米国特許第5, 565, 324号及びそこで言及される引用文献に見い出すことができる。

【0010】

プライマーがリガンド及び／又は配列タグを有し得る場合には、プライマーエクステンションにより結合のためのリガンド及び配列タグで核酸を調製してもよく、又は修飾したd NTPがリガンド及び／又は配列タグを有する場合にはその修飾したNTPを用いることができる。変性後にリガンド及び配列タグを有する一本鎖DNAを供するための技術には、リガンド及び配列タグでラベル付したプライマーをssDNA、DNAポリメラーゼ、及びd NTPと共に用いるプライマーエクステンションがあり；変性後にリガンド及び配列タグを有するssDNAを供するような、クレノウフラグメント及びd NTPで埋める制限サイトの部分としてオーバーハングを有するdsDNAを用いてもよく；又は変性後にリガンド及び配列タグを有するssDNAを供するような、リガンド及び配列タグを有するプライマーと共にPCRを用いてもよく；オリゴ合成の間のリガンド及び配列タグの直接的組込みによってもよく；又は配列タグでラベル付したオリゴを

用い、リガンドでラベル付した修飾 d N T P、例えばビオチン-16-dd U T P で伸長させることによってもよい。通常約 8 ~ 36 ヌクレオチドのユニークオリゴヌクレオチドは、それが特有のものであるなら、それに結合するリガンドを同定するのに用いることができ、又は存在するリガンドの数を決定するために用いてもよい。配列タグへのハイブリダイゼーションのための相補的蛍光オリゴヌクレオチドを用いることにより、存在するリガンドの数の基準として蛍光を測定することができる。同定のため、配列タグを増幅し、次に適切なオリゴヌクレオチド配列を用いてアッセイすることができる。d s D N A の存在は蛍光 d s D N A 結合タンパク質を用いて測定してもよい。

【0011】

R N A のために、バクテリオファージプロモーター、例えば T 7、T 3 又は S p 6 及び D N A によりコードされた配列タグを用いる試験管内転写を用いて、標識された N T P、例えばビオチン-16-U T P を含む N T P の存在下で T 7、T 3 又は S p 6 各々を用いて転写することができる。ここでは、生じた R N A は所定のサイトにオリゴヌクレオチド配列タグを有し、その鎖に比較的ランダムに分布した結合リガンドを有するであろう。

【0012】

核酸に結合した結合リガンドが存在することを必要としない一本鎖及び二本鎖結合タンパク質は、より必要性は少いが、有用である。これらのタンパク質は化学的手段又は接着により固形支持体表面に結合させることができる。いずれの場合でも、結合タンパク質は、核酸に結合し、表面にその核酸を保持するために利用できるであろう。

【0013】

オリゴヌクレオチドを捕促するよう機能するために前記固形支持体の表面上に同じ又は異なるオリゴヌクレオチドを有する固形支持体を調製することができる。次に、固形支持体表面上に捕促配列に相補的な末端配列を伴う要求される配列を有する核酸を調製することができる。固体表面上の配列が異なり、異なる配列のために異なるサイトを規定するか、又は異なるサイトにおいて同じ及び異なる配列が特定のサイトにおいて結合成分の配置により生ずるかに依存して、種々の

プロトコルを用いることができる。活性化することができる反応種を捕捉オリゴヌクレオチド又はその相補性配列に供することにより、ミスマッチを最小にするために要求されるストリンジェンシーで二本鎖形成を供した後、その反応種を活性化して共有結合を形成することができる。光活性化化合物には、ソラレン、イソソラレン等がある。便宜的にではなく、捕捉オリゴヌクレオチド及びその相補性配列は、ディールス・アルダー付加、還元的アミノ化等の場合のように、互いに反応するよう改変することができる。

【0014】

タンパク質のため、エピトープ標識をコード化するオリゴヌクレオチドを、ポリ（アミノ酸）結合成分であるポリペプチド又はタンパク質と融合させることにより調製することができる融合タンパク質を用いることができる。あるいは蛍光染料、例えば緑色蛍光タンパク質、又は酵素もしくは酵素の一部、例えば β -ガラクトシダーゼを含む融合タンパク質を用いることができる。ここでは、より大きなフラグメントの活性のために α -フラグメントが必要である。より大きなフラグメントを融合タンパク質及び基質に加えることにより、支持体が蛍光染料への前駆体である場合、高感度の増幅性検出システムを供する。その融合構成物はプラスミド又はウイルスに導入することができ、その融合タンパク質を試験管内で発現させても、適切な発現宿主にプラスミドを導入してタンパク質を生体内で発現させてもよい。望むなら、その融合タンパク質を発現し、分泌させるように、真核生物宿主及びシグナル配列を用いてもよい。次にタンパク質は単離、精製される。あるいは、リガンド、例えばビオチン又はハプテン分子をタンパク質に結合させてレセプターに結合させることができる。タンパク質の役割を妨害しないサイトに結合するレセプターが天然に存在する場合、このようなレセプターを利用することができる。固形支持体の表面に結合するレセプターを有することにより、そのレセプターは、ポリ（アミノ酸）結合成分に結合するだろう。

【0015】

様々な物質を特定のサイトに、米国特許第4, 877, 745号に記載の如きインクジェットプリンティング、フォトリトグラフィー（米国特許第5, 593, 839号参照）、シルクプリンティング、オフセットプリンティング、スタン

ピング、 $x-y$ ステージを利用したマイクロピペットもしくはその他のラストリング技術による機械的付加、又は結合成分の配置において所望の度合いの精度及び空間的間隔を供するその他の方法を利用し、配置してよい。特定のサイトにおいて活性化させ、この活性化サイトだけにおいて反応が起こるようにすることができる；結合成分を指定のサイトに付加し、そのサイトだけに結合が生ずるようにすることができる；特定のサイトにおいて保護被膜を除去し、そのサイトだけに結合が生ずるようにすることができる；マスクを載せ、マスクを除去したサイトの固体表層だけと結合成分が相互作用するようにすることができる；等々。

【0016】

たいていの場合、多数のサンプルを同時に、例えば96ウェルプレートから引き出すことが所望されるであろう。この目的のため、チップ（尖頭）アレイを機械的に組立て、それらのチップに真空を施すか、磁性にするか、又は粒子をつかんで移すためのその他の手段を施してよい。この装置はこれらのチップを多数のウェルの中に同時に導入し、そして各チップが粒子を引き出すことができる。必要なら、かかる装置の向きを換え、ディスクのトラックの方向を反映するようにし、そしてディスクと並置するように移動させてよい。これらの粒子はディスクのトラックの中に放出され、そこでその方向及び放出はレーザービーム又はビデオカメラによりモニターでされうる。

【0017】

別のアプローチでは、磁性ビーズを磁性又は可磁化性固形支持体と一緒に使用してよい。この結合成分は固形支持体の利用のために発表されている任意の方法を利用して任意の慣用手段を介して磁性ビーズに結合させてよい。特に注目されるのはリガンドとレセプター、特にビオチンと（ストレプト）アビジンの利用である。ストレプトアビジンを単独で又は結合成分の結合密度をコントロールする別のタンパク質と一緒に磁性ビーズにコーティングすることにより、このビーズは結合成分をこのビーズに強く結合させるようにその結合成分上に存在するビオチンを結合させるために利用できるようになる。このようにして、ビーズのライブラリーを作ることができる。各々のライブラリーの組成は既知の結合成分の付いたビーズを有する。次にこのビーズを固形支持体の特定のサイトに結合させ、

そして磁力でそのサイトに保持させることができる。磁化されており、それ故ビーズがその配される場所のどこにでも結合することのできる固形支持体を利用するか、又は様々なサイトにおいて例えば電磁的に個別に磁化され、それ故ビーズが磁化したサイトに結合する固形支持体を利用してよい。様々なビーズを、磁化される様々な位置に連続的に加えてよい。固形支持体の中に溝があることにより、ビーズが一旦溝の中に沈降すると、それは物理的な力によりそこに保持されるであろう。ビーズの添加の完了後、ビーズがアッセイ中にそのサイトにとどまることを確実にするために固形支持体全体を磁化させてよい。

【0018】

丸いビーズが容易に入手でき、それ故最も好都合であるが、粒子は任意の形態、例えば限定することなく円錐状、円柱状、立方体又は皿状、等であってよい。結合成分を担持する磁性粒子は磁化針又はマイクロ真空装置により単離でき、そして固体表層上に所望のパターンで正確に並べることができる。このビーズの位置は正確な穴又はピットを有する改良磁性表層により固定化されうる。この固形支持体は任意の二次元形状であってよいが、好適な形状は市販のコンパクトディスク（CD）に似たディスクである。高密度アレイは回転式ディスクでの1又は複数の線形アレイユニットにより達成されることができ、各線形アレイユニットは一組のビーズを含んで成り、そして固形支持体上に配置されると、この一組のビーズはディスクの表面に配される。マイクロ仕上げされたアレイセクションユニットを作製することができ、そしてディスクアレイ全体はこのディスクをセクション毎に回転させ、そしてビーズを各セクションに特定の付加パターンに従って施すことにより完成できうる。同じ原理に従い、ディスク全体を様々なサイズの環状アレイセクションを利用して配列が施される。これらのセクションは個別に調製され、且つ所定のパターンで支持体に収容されたものである。別の戦略は、例えば正方形等の四辺形又はその他の慣用の形状の所望の形状の数多くのセクション又はユニットを、配列する分子の数に従って配列することにある。次いで1又は複数のセクション又はユニットをディスクの上に所望の数の結合成分において集成する。

【0019】

磁性ビーズの平均サイズは通常 $1\ \mu\text{m}$ 超、且つ約 $100\ \mu\text{m}$ 未満、一般には約 $3\sim 50\ \mu\text{m}$ 、好ましくは約 $3\sim 30\ \mu\text{m}$ の範囲であろう。むろん、ビーズの一部だけを露出させ、スクリーニングのために有効な表面積をビーズの総表面積よりも実質的に小さくすることができる。約 $10\ \mu\text{m}$ 以下の小型のビーズを使用することにより、結合成分は高密度で配列させることができる。 $2\times 2\ \text{cm}$ 未満の固体表層に 10^6 個超のビーズを配列させることができるが、より密度の低いアレイを使用してもよい。例えば、ヒト発現配列タグ全体 (EST, 10^6 未満) を単一の $2\times 2\ \text{cm}$ の固体表層に並べることができる。これは全ヒトゲノム及びその他の生物のゲノムを占めるゲノムDNAフラグメントのマイクロアレイを可能にする。このような大量の分子を配列する能力は多数のコントロール及び／又は多数の遺伝子材料を単一のアレイに組込むことを可能にする。本発明の様々な技術、特に磁性ビーズの利用は結合成分を様々な数又はサイズで配列できる点で多大なフレキシビリティを供し、そしてこのビーズにより、これらのアレイは可逆的となり、そして更なる処理のために回収できるようになる。

【0020】

結合した成分が個体基材に結合される方法に関係なく、ほとんどの場合、個々の結合成分は、固体の基材の表面の約 $1\sim 200\ \mu\text{m}$ を占める。サイトあたりの分子の数（ここに、サイトは独立の観測または測定を意味する）は、一般に約 $20\sim 10^6$ の範囲、とりわけ約 $10^3\sim 10^6$ の範囲にある。通常、存在する分子数の少くとも 20% 、とりわけ、少くとも約 40% が検出に利用できる。

【0021】

粒子がポジティブなシグナルを提供する場合に、その粒子を分離してデコードできるように、個別の粒子をコード化することができる。例えば、その粒子から放出可能、例えば光活性 (photolabile) な少数の異なるハロゲン化物とともに、相同の脂肪族シーケンスのバイナリーコードを用いることができる。米国特許第5,565,324号を参照。粒子を分離した後、コード化分子が光分解され、キャピラリー電気泳動-光電子捕獲装置中で読み取ることができる。バイナリーコードを用いることによって比較的少数の分子で、一般に、約25,000より多い、多数の粒子を個別にコード化し、正確に検出できる。

【0022】

検出のために、放射活性、原子スペクトル、等の他の検出方法を用いることもできるが、光検出可能な手段が好ましい。光検出可能な手段として、蛍光、リン光、化学ルミネセンス等を用いることができる。最も便利なもの、多くの形態をとることができる蛍光である。特に、大きいストークスシフト（例えば $\geq 20\text{ nm}$ ）を有する複数の発光波長を用いることを希望する場合、個別の蛍光剤または蛍光剤のペアを用いることができる。使用が見出された例証的な蛍光剤は、フルオレセイン、ローダミン、テキサス・レッド、シアニン色素（dyes）、フィコエリトリン、チアゾール・オレンジおよびブルー等を含む。色素のペアを用いる時、一つの分子上に一つの色素、およびその第1の分子と結合する他の分子上に他の色素を有することができる。例えば、第1または結合の成分上に一つの色素を、第2または複合化成分上に他の色素を有することができる。重要なファクターは、2つの成分が結合された際に、その2つの色素が効率的なエネルギー転移のために十分に近接しているということである。

【0023】

そのアレイは、広範囲の相互作用を決定するために、種々の方法で使うことができる。直接的な測定は、試料中の相補性核酸の存在である。これは、法医学、原核生物性および真核両方の病原体の検出、遺伝子欠損、抗生物質耐性遺伝子等の特定の遺伝子および変異の同定、種、性、遺伝的な関連の同定、転写および細胞タイプの検出、ガンまたは他の異常性細胞の同定、制限フラグメント長さ多形の同定、その他のために使用可能である。

【0024】

核酸相互作用を有する他に、核酸、他の蛋白質、脂質または炭水化物とともにあってもよい蛋白質相互作用を有することができる。興味ある相互作用は、転写ファクターの核酸へのまたは他の転写ファクターへの結合、レセプターーリガント結合、レクチンー炭水化物結合、接着分子結合、イムノグロブリン結合、ウィルスー表面膜蛋白質結合、その他を含む。

【0025】

加えて、本主題の技術は、個別のビーズがそれらの合成の経路のためにコード

化され、そのビーズに結合された単一の分子の多数のコピーを有するコンビナトリアルケミストリとともに使用される技術とともに用いることができる。それらのビーズは、磁化されるか、または固体支持体に結合するように標識される。標識された1以上の関心ある蛋白質を用いることによって、そのライブラリーの化合物のどの化合物が関心ある蛋白質に結合するかを検出することができる。シグナルを増大するために、蛋白質に結合されたりガントを用い、次いで、蛍光性のビーズレセプターと1または2段階プロセスでカップリングすることができる。ビーズと関連する多数の候補を有する状況は、粒子を用いるコンビナトリアルケミストリの種々の形を含んで用いることができる。加えて、マイクロゲル電気泳動等の種々の分離法からの移送を用いることができる。または、液体クロマトグラフから、または他のマイクロサイズの分離技術からの溶出液のマイクロ試料を置くことができる。

【0026】

固体支持体は、成分を分離する能力、事象の発生を測定するため、結合成分の分布および可動性の成分との相互作用の安定性を与えるための固体支持体のアドレス・サイト、製造の容易性、その他に制限される多くの形をとることができる。矩形、不規則的な形、規則的な形等の他の周辺形または表面形状が使用できるが、中心軸のまわりに回転できる円(circular)形が最も便利である。固体支持体は、ポスト上の取付のための中心のオリフィスを有することができ、環状の運動のために支持体上に配置することができ、または固体支持体をそれとともに動かす環状に動く支持体上に据えることができ、または固体支持体のための支持体なしで回転すスピンドル上に取り付けることができる。固体支持体は複数の環状溝を有することができ、それらは一般にV字形、段つき(corrugated)の壁、平底、等の他の形状をも使用可能であるが、一般に平滑な壁表面、およびU字形を有することができ、溝の壁は固体支持体表面の平面に垂直であるか、またはその表面に対して通常は 45° 以上の鋭角であることができる。溝の深さは、通常少くとも約 $2\mu\text{m}$ 、とりわけ少くとも約 $3\mu\text{m}$ 、そして一般に約 $500\mu\text{m}$ 以下、とりわけ $250\mu\text{m}$ 以下であり、溝の幅も同様の制限の範囲内にある。一般に、その溝の断面は、通常少くとも約 $5\sim 5000\mu\text{m}$ の範囲内、とりわけ約 $25\sim$

1000 μm の範囲内であろう。溝は、通常は少なくとも約1 μm 、とりわけ約2 μm 、好ましくは約5 μm の壁で分離される。壁は、固体支持体のサイズ、所望の溝の数、効率的な検出のために必要な分離、および製作の容易性に従って、最小限よりより大きい任意の厚さでありえる。好ましくは、測定されるべき2つのサイト間の分離は、約100 μm 未満であろう。

【0027】

底部表面は、プロトコルが実施される方法及び供給される情報に関連して広く変わり得る。たとえば、粒子を用いる場合、溝の底部は粒子に対して相補的な形を持つことができ、円、円筒形、円錐形または他の慣用の相補的なもしくは適応する形、たとえば、丸いまたは円筒状の粒子に適応可能な長方形のピットを提供する。したがって、粒子を溝の中でピットのスペーシングに関連して、溝の中で離れて配置することができる。

【0028】

結合成分が結合している特定の方法は結合成分の装てん密度に影響を与え、結合の種々のアプローチを所望の結合成分の局所に制限された濃度に依存して用いることができる。単一の結合成分がディスク上の1以上のスポークまたは部分的なスポークである場合、アレイを創造することができ、結合成分は、単一または複数のチャンネルのすべてまたは一部にあることができ、単一の結合成分はディスクのセグメントまたは複数のセグメント中にあることができる。ディスクはチャンネルに分割され、チャンネルは同中心、放射状、離心等、セグメントまたは他の幾何学的な形でよい。前もって形成されたアレイを用いることができ、次いで、それをプロセッシング及びリーディングのための固体支持体に取り付けることができる。アレイは円形のセグメント、長方形、円または他の幾何学的形でよい。

【0029】

さらに、ヘッダを用いることにより、アドレスをコードすることができる。したがって、異なったサイズ及び／または異なったスペーシングを有するピットまたはバーを用いることにより、1以上の結合成分に関連するトラック、セグメントまたは他の特徴を画定するコードを創造できる。ヘッダに連結する固体支持体

上に導入されたことを知ることにより、固体支持体上の特定のサイトに存在するものを読み取ることができる。ヘッダは、固体支持体または前もって調製されたアレイ（ヘッダに並列している）の種々の構造的要素に連結して配置することができる。そこで、結合成分または不安定な成分が何であるかを容易に決定することができる。コードは任意の方法、たとえば、フォトリトグラフィー及びエッチング、レーザー燃焼、化学的浸蝕、印刷または押印、で導入することができる。

【0030】

代りに、蛍光染料の点または縞、同じまたは異なる染料を用いて、放射波長の順序、強度、サイズ等によりそのサイトを画定できるアドレスを創造することができる。ある場合には、コードは単一の存在に特異的でなくてもよく、それは、比較的に小さいグループ、通常500以下の存在、より通常約100以下の存在の同一性を知るのに十分である。

【0031】

一旦、固体支持体が製造されると、次いでそれをアッセイのために用いることができる。結合成分及び可動性成分の性質に依存して、多数のプロトコルを用い得る。通常固体支持体を通常は液体または溶液である、流体の形の可動性成分と接触させるだろう。前に示したように、固体支持体を完全に単一の流体にさらすか、あるいは固体支持体の異なった部分を異なった流体にさらすことができる。これは可動成分の性質および決定すべき情報の性質に依存する。たとえば、細胞溶解物を持つことができ、種々のプロモーター、ホメオドメイン、他のタンパク質、たとえば、転写因子、膜タンパク質レセプター、炭水化物等に結合できるタンパク質の存在を測定することを望む。次いで、予備調製にかける前に、溶解物を直接に固体支持体に加えることができる。代りに、1以上の配列の存在を決定するために制限酵素ゲノム消化物を持つことができるだろう。この場合、ゲノム消化物を変性して単一のストランド化DNAを供給し、溶液を修飾してハイブリダイズを可能とし、溶液を固体支持体表面に適用できるだろう。

【0032】

ある場合には、DNAを変性して、次のプロセッシング及び／または検出のためのタグ及び／またはラベルを供給したであろう。標本を蛍光化合物と反応させる

だろう。興味のある他のアッセイは溶解物中に存在するRNAを測定するために溶解物を用いることを含み、そこで、RNAアーゼが先ず阻害され、溶解物は変性されてRNAの二次構造が破壊され、溶液は変性され、RNAと核酸結合成分とのハイブリダイズを可能とするだろう。

【0033】

可動成分溶液が固体支持体表面に加えられた後に、検出可能な結合量を形成するために十分な時間のインキュベーションが通常はあり、結合は通常少なくとも約0.5分で約12時間以上ではなく、さらに通常約3時間以上ではなく、好ましくは約1時間以下に生じる。インキュベーション期間の後に、固体支持体表面は、非特定結合物を除去し、ハイブリダイゼーションの厳密さを強化するために洗浄され、さらに干渉物質を流し去るために洗浄される。1つ又はそれ以上の洗浄は、活力の変化程度を採用し、成分の性質、結合と可動成分の間の親和力の程度、及び結合成分が固体支持体表面に結合された可動成分及び方法に依存する。幾つかの例で、試薬が成分、又は成分間の複合体を変形させるために加えられる。例えば、1つは、二硫化物の形成を阻止または促進するため、フェノール化合物を酸化させ、酸化還元した不安定な成分、等を除去する。洗浄の後に、固体支持体表面は、さらに識別するように処理される。多くの例では、可動成分は添付され、高度に置換された補完的な化合物の結合を可能とし、置換が検出可能性となる。リガンド及びレセプタは既に説明した。適切な二重標準DNA結合タンパク質、例えば、RecA、単一のストランド結合タンパク質、複合体に結合するがしかし個々の成分には結合しない抗体等も使用され得る。固体支持体表面を一度展開させると複合体が検出され、分析は適切な読取装置で実行される。

【0034】

読取装置は、通常サイトにて遺伝子工学的に興味のある資料と共に、コード化されたアドレスサブルサイト、例えばセクション、チャンネル、セグメント、等、に分割された固定基板と共に使用される。事実上、可動成分が結合成分に結合されたこれらのサイトは、複合体を構成し、検出可能な信号を提供する。これらの検出可能な信号はヘッダと関係し、複合体のサイトを特定する。固体支持体は通常セグメント及び通常線型の又は円形のトラックに分割されている。好適な実

施形態において、アレイの異なる部分をアドレスする回転可能なディスクは、通常セクタ又は円形トラックに分割される。セクタ、セグメント、及び／又はトラックは、セクタ及び／又はトラックのアドレスを提供するヘッダと関連される。既に示したように、ヘッダは、ピットのような形式の変化をとり、ピットは可変な長さと、線分と、バーを有し、ここで、線分又はバーは異なる厚みと空間と、蛍光点又は線分その他を有する。ヘッダは通常、光検出可能で識別可能な信号を提供する。ヘッダは、固体支持体の表面から種々の反射性を有する物質を使用して形成される。ヘッダはピットからなり、ピットの深さは最大干渉コントラストを提供する。短い又は長いピット、線分及びバー、蛍光、等の種々の組み合わせは、ディスクのトラック及びセクタを示す。所望なら、単一形式のヘッダの使用よりも、種々のヘッダが種々のサイトを識別するために採用される。ヘッダの形式の選択は、分析の条件の下で、ヘッダが安定し、読み取り可能なように確保するために実行される。

【0035】

ディスクスキャナ又は読取装置は、光放射方向に対して、コリメートされた、例えば、レーザー、非コリメートされた、好ましくはコリメートされた、光源を備える。励起光波長は、紫外線(UV)又は可視範囲(250から700nm)であり、幾つかの状況では、赤外線にまで拡張され、通常1000nm以下である。便宜のために、ビーム状のモジュールがビームをクリーンにしコリメートするために使用される。ビームスプリッタはビームを対物レンズの方向に導き、対物レンズはボイスコイル上に取り付けられ、ディスク表面上をx、y及びz方向に移動することができる。対物レンズは基板上に励起光を集束する。励起光より長い波長の光が蛍光を含むサイトから放射される。

【0036】

スピンモータは、所定のトラックに沿って異なるサイトへスキャナに関連してディスクを回転し、リニアモータはディスク全体上でスキャンする半径方向にそってスキャナを移動する。アドレス可能なサイトとともにスピンドiskonの利点の1つは、速度が種々の精度レベルに沿って変化することであり、その結果、初期に迅速に、より遅くスキャンされるディスク上でサイトを決めるために非常に

迅速にスキャンすることができる。高速スキャンは1次スキャンとして、比較的低い精度で立ち上がる。1次スキャンが完了すると、スキヤナは1次スキャンの間に特定された特定サイトに進行することができ、興味あるサイトにてより多くのデータを集めることができる。これは、迅速な及び高い信頼性のある検出を可能にする。もし望むならば、スキヤナは、1つ又はより多くのディスクセクションのみをスキャンするようにプログラムされる。

【0037】

対物レンズは励起及び放射光の両方を収集するために使用され、2つのことなるレンズが使用されるが、1つは各ビームに対してであり、励起光が正確な角度で表面に入射され、表面に垂直な放射光になる。単一の対物レンズとともに、ダイクロニックビームスプリッタが制御経路への励起波長にて、検出経路における放射波長の直接光に使用される。望ましくは、励起光は位置信号を発生するために焦点光学により集められ、焦点エラー信号、トラックエラー信号、ヘッダリーディング信号及びサイト番号信号、等の位置信号を発生するように集められ、蛍光信号はヘッダに採用される。焦点及びトラックエラー信号は、エラー信号を最小にするように、対物レンズボイスコイルを制御するために処理され使用される。トラッキングエラー信号のADC成分は、大きな対物レンズオフセットに起因した効果を最小にし、異なるトラックにスキヤナを移動するように半径方向のモータを駆動する。

【0038】

光学的データ記憶分野の大部分の焦点及びトラック信号発生方法は、ディスクスキヤナに適用される。例えば、米国特許第5,461,599号を参照。図示のように、クワドセル検出器は、検出器レンズの通常焦点位置を僅かに越えて配置される。この位置において、スポットセンタは、検出器の中央に関して調整され、そして焦点エラー信号(FES)はディスクの焦点が合うとゼロとなる。ディスクは焦点から外れ、検出器のスポットは拡大し、FESはゼロ以下となり、ディスクは焦点の内側に移動し、検出器上のスポットは縮小し、FESは拡大する。信号は焦点位置を示す。

【0039】

サーボシステムの性能はパターンノイズを除去するために、差動焦点エラー検出を使用して改善される。差動システムにおいて、ビームスプリッターシステムは2つの経路に反射されたビームを指向させる。1つのFESは各経路に発生される。差動信号が2つのFES信号に除算で導かれる。

トラッキングエラー信号(TES)は光学ビームとディスク上の構造の間の相互作用から導かれる。回折オーダーの位相はラッキング溝に関連してビーム位置の関数である。回折オーダーは検出器の明暗の変調を生じるように、0次で干渉する。TESは検出器のスプリット側の電圧信号を除算することで導かれる。ビームがトラックの中央に位置すると、第1及び-第1次は同じ位相を持ち、同等な干渉パターンを作成する。その結果、TESはゼロの等しくなる。ビームがセンターを外れると、次元は異なる位相となり、結果的に一方の側が他方の側より強くなり、その結果、ノンゼロTESとなる。結合成分がビーズにリンクすると、実際のトラッキング溝は一連のビーズとなる。ディスクピンは、検出エレクトロニクスの帯域幅より速い速度なので、平均的なトラッキングエラー信号はトラックの中央からの発散を反映する。

【0040】

スキャナがサイトを通過するとき、ヘッダのピットのエッジ、または実際のサイトから散乱し、検出器により集められた光の量を変える。このように、すべての検出器セルの合計はヘッダ情報を読み、サイト位置のトラックを維持するための使われる。この信号は焦点変化信号より速く、焦点における効果は平均化される。他の型のヘッダについては、バーコードリーダーのような異なった検出システムを用いてよく、または、特に放射光が成分ラベルにより放射された光と異なった波長である場合、蛍光ヘッダを検出するための蛍光検出システムを用いてよい。異なった放射光についての検出器を用いることができ、そのとき異なったフィルタをヘッダから放射された光を検出するために用いることができる。

【0041】

検出路において、放射光の波長は、励起波長光を阻止しそして放射波長光を通すフィルタを通り、選択的に励起波長をブロックする第2のブロックフィルタも励起波長からのノイズを最小にするために用いることができる。焦点レンズ

は特定のサイトにおける蛍光を測定するために検出器に放射光をフォーカスする。別の実施形態は共焦点ピンホールを採用することができ、別の集光レンズはノイズを減少させるために用いることができる。

【0042】

ディスクスキャナはディスク上に置かれた、矩形のまたは円形のマイクロアレイのような特定の構成の小さなアレイを検出することができる。スピニングスクエアアレイは円形に対称のトレースを生成しないが、トラッキングボイスコイルは、トラックがアレイ上に存在する限り、回転対称からの偏差を訂正することによりアレイに従うことができる。代わりに、矩形アレイのような小さなアレイパターンについて、イメージング装置またはビュー・ラスタスキャナの小さなフィールドを各サブアレイを検出するため上記スキャナの代わりに用いることができる。もちろん、x-yラスタスキャナをどのアレイとも用いることができ、どちらかのアレイが検出器に関連して動き、または検出器がアレイに関連して動く。インクジェットプリンタまたは他の装置がアレイを用意するために用いられる場合、予め決められたサイトに結合またはサンプル成分を置くことにより、アレイを準備するために用いられている同じ装置が異なったサイトに検出器を動かすのに用いることができる。ラスタスキャナの使用は高反復性でアレイの速い位置決めを許容し、アレイが多くの利用可能なサイトを含むことを許容している。1つの実施形態において、光源はパターン上にフォーカスされ、ラインはサブアレイを横切ってスキャンされる。

【0043】

別の実施形態は、トラッキングボイスコイルを駆動するため速い発振信号を遅いトラッキングエラー信号に注入する。この実施形態はバックグラウンドスクタリングの放出を許容するため共焦点ピンホールと、そして上記共焦点オブティクスと結合することができる。この実施形態において、矩形アレイはディスク上に置くことができる。スキャニングはディスクまたはラスタをスピンするため先に述べたオブティクスで行うことができる。

【0044】

電子およびコンピュータ制御のために、フォトマルチプライヤチューブ、アバ

ランシェ検出器、Siダイオードのような検出器、または高量子効果と低ノイズを持った他の検出器は、光照射を電子信号に変換する。オペアンプは最初に検出された信号を増幅し、それからアナログ／デジタル変換器は信号を2進数にデジタル化し、コンピュータに集められる。

【0045】

従来のサーボオプティックおよび電子工学を用いて、焦点およびトラッキングエラー信号を計算することができる。信号は、焦点および所望のサイズを持った所望の位置にビームを維持するためのフォーカスされたビームの側面位置を調整するため、ボイスコイルにダイナミックに供給される。特別なトラックジャンプのタスクは、スキャナが他のトラックをスキャンすることが必要なとき行われる。同じ電子技術がヘッダ情報を読むことができ、それは位置とデータ信号をマッチさせるためコンピュータにより集められる。減算回路が、読み出し信号およびサイト位置信号を減算することにより、サイトの形状により生じる効果を減じるために採用される。

【0046】

ソフトウェア制御の主体は、以下のサブシステムの各々を制御するミッション制御システムである。すなわち、モータ、サブシステム状態、データチャネルの同期化、バックグラウンド減算、信号強化、ラベル化されたサイトを決定するためサイト位置に関する検出された信号のマネジメント、グラフィックユーザインタフェース、ユーザのための整ったフォームに結果を表示するための結果の配列、および出力上の能力をソートすること。

【0047】

本発明をさらに理解するため、図面が検討される。図1Aと1Bは、結合磁気粒子の2つの異なった対をなす実施形態を示す。図1Aはストレプトアビジンのコート12を持った磁気ビーズ10を例示したものである。ビオチン14、配列タグ16および核酸18を有した結合成分は、ストレプトアビジンに対するビオチンの特異的親和性により磁気ビーズにリンクされる。1つの成分だけが図示されているが、ストレプトアビジンが表面に存在する所ではどこでも結合成分の結合があり、磁気ビーズが結合成分で実質的に完全にカバーされうることが理解さ

れる。図1Bにおいて、類似の共役な磁気粒子が、共有結合したレセプター蛋白質20でコートされた磁気粒子10として示されており、このレセプタータンパク質20は非天然のオリゴペプチド配列22に対する抗体であり得る。なおこのオリゴペプチド配列22は、レセプター蛋白質20がそれに対して高い特異的親和性を持つエピトープを定義している。オリゴペプチド22は関連する蛋白質24に融合する。

【0048】

図2A、2B、2C、2D、2Eにおいて、粒子が固体支持体の表面上に配列される種々の方法および固体支持体表面におけるキャビティの形状に嵌まり込む粒子の種々の形状を表している。図2Aは、結合成分が結合されている一示されていない磁気粒子26を示している。固体支持体28は、磁気粒子26を受けるための窪みを持っている。磁気粒子26を方向づけし保持するため電磁気ピン30があり、基板28上の特定のサイトに1つ以上の磁気粒子を向けるため、独立して磁化することができる。もし望むなら、基板28は磁化可能にすることができ、それによってアレイが形成された後、基板28を磁化して磁気粒子26を本来の方向に保持することができる。図2Bにおいて、アレイを準備する別の方法が示されている。多孔性固体支持体32の一部がチャンネル34を有して示されており、チャンネル34は粒子38が都合よく停止できる孔36に傾斜している。多孔性固体支持体32は、1つ以上のチャンネル34において真空を引くことによって粒子38でロードされる。個々のチャンネルに差動的に真空を提供できることにより、そのチャンネルに粒子を向けることができる。傾斜した孔36は単一の粒子を収容し、すべての傾斜した孔36が粒子で満たされたとき、分析の間、所定の位置に粒子を維持するために真空を保持できる。図2Cと2Dに示すパッシブなシステムを用いることができる。図2Cにおいて、円筒状のピット40が基板42にエンボス加工されている。粒子44は、粒子が個別にエンコードされているかどうかにより、特定のまたは非特定のピットに置かれる。粒子が個別にエンコードされており（米国特許第5,565,324参照）、かつ粒子が信号を提供するなら、粒子は個別に分離されデコードされる。しかし、粒子が個々にエンコードされていなければ粒子は特定の特定のピットまたはサイトまたはセ

グメントに導かれる。これらのピット、サイトまたはセグメントには、粒子を定義するためのヘッダが設けられている。図2Dに示されているように、丸くなったピットまたは窪み46は、粒子を囲むために基板48にスタンプすることができる。各場合において、粒子48は磁性または非磁性とすることができ、基板は磁化可能とすること、またはしないことができる。より大きな安定性のために、図2Eに示す様に基板のピットおよび粒子は、例えばピラミッド形状52、キュービック形状54、または円錐形56の粒子の様に、種々の形状を持つことが可能である。この様にすることによって、一度粒子が基板の窪みまたはピットに収容されると、その位置にしっかりと保持される。もちろん、粒子の配置に関する他のモード、例えば真空による配置方法の場合では、種々の形状の粒子を用いることができる。加えて、異なるサイトに粒子を配置するために異なる形状を採用することが可能で、これにより異なる結合成分に対して異なる粒子セクションまたはセグメントを提供するために、形状およびサイズを利用することができる。

。

【0049】

図3Aおよび3Bには、異なる放射状パターンを有する、アレイ準備中の、2つの異なるディスクが示される。図3Aでは、ディスク58は、粒子のリニアな放射状アレイを有しており、ここに、各スポーク62は同一のまたは異なる粒子であり、またここに、各スポークは、特定のスポーク内における粒子の性質を規定するためのヘッダを備えることができ、該スポーク62は個々に付加される。図3Bは図3Aと、ディスク58b上においてあるパターンをもって粒子60bが付加される点を除いて、類似であり、これにより、複数のスポーク62bが同時存在的 (contemporaneously) に形成され、ここに合成物の同一の有機体を有するセクタになるように、スポーク62bによるパターン内のどの一地点の粒子60bも同一の組成物 (composition) である。ディスクの各々は、円状の動きをするための軸上に設けた中央孔64を有する。粒子およびヘッダの放射状配列に代えて、図4では、ディスク66は、単一の溝68によって例示する複数の円状溝を有し、ここで、粒子70は、円上に均等配置される。各溝は、同一または異なる組成物を有する粒子を保持することができ、

ここに、異なる組成物の各々に対して異なるヘッダを、該溝または異なる粒子内に、用いることができ、これは関連する粒子を特定する符号化 (c o d i n g) のために供される。

【0050】

図5において、本実施例は、個々のセグメントとして用意されたアレイを用いる。この用意されたアレイは長方形、正方形、平行6面体、三角形等、どのような形態でもよい。本図では、セグメント70は複数のピット72を有しており、このピット内には、所定のアレイにおいて、粒子が入れられる。さらに、セグメント70はディスク74上に位置決めされ、適宜の手段にて印付けされる。図5において、セグメント70は、ディスク74の中央孔76から間隔を置いて、放射状に位置付けかつ分割される。このセグメントは、対称にまたは非対称に配置可能であるが、好ましくは対称配置がよいことを理解されたい。このセグメントは、異なる数の列 (r o w) 78を有することができ、該列78につき同一または異なる数のピット72を有することができる。各ピット72、列78、またはセグメント70は、同一または異なる結合成分を有することができる。セグメント70は、有利には個々にまたは一緒に処理されて、アッセイ用のまたはアッセイ形成用の結合成分を提供する。アッセイは各セグメントと一緒に、個々に、実行され、そしてディスクは、セグメント72を読み取るために単独で用いられ、または、もし必要ならば、セグメント72はディスク78上にアレイ状に配列され、ディスク78上にて当該アッセイが実行される。ディスクを部分的に用いれば、それは、本発明での高精度性と迅速性を維持しつつ、サンプルのアッセイにおいて、より高い柔軟性が得られる。

【0051】

図6において、回転可能なディスク80は、各々が符号化されアドレス可能なセクションに分割される。このディスクは、セクタ80と円状トラック84とに分割される。与えられたトラック84のセクタ82の始めはヘッダ86であり、このヘッダ86は、セクタナンバーとトラックナンバーについての情報を記述する。ヘッダ86は、境界線88を有し、これはヘッダ86を、トラック84内の結合成分から隔離する。ヘッダ86は、くぼみ90からなり、これらは可変長で

あって基板上に浮き彫り可能である。ピットは、最大干渉コントラストが得られるような深さを有する。これは、約 $0.1 \sim 20 \mu\text{m}$ の範囲の深さをもってなされ、さらに一般的には $0.25 \sim 10 \mu\text{m}$ である。短ピットおよび長ピットの異なる組合せによりセクタおよびトラックに関する情報が規定され、これにより、ヘッド86に隣接するトラック84内に存在する結合成分を規定することができる。与えられたトラック84およびセクタ82内でのサイトオーダナンバーは、該サイトの実際の位置と内容を決定する。図7Aのスキヤナ100は、光放射を行う光源102と、該光を整形するビーム整形モジュール104とからなる。このビーム整形モジュールは、ビーム整形光学系106および108からなり、ビームスプリッタ110により分光されるビームの整形を行う。ビームスプリッタ110は、1つの光路上の励起光を、フォーカシングレンズ112および光ディテクタ114からなるパワーモニタへ方向付けし、第2の光路上で、励起光をビームスプリッタ116へ伝送する。これは該励起光を反射し、放射光を放射する。ビームスプリッタ110は、大半の励起光を透過させる透明ガラスであり、ビームのパワーを、光ディテクタ114が測定するに十分な光のみを反射する。または、ビームのパワーは、光源において決定しかつモニタすることもできる。ビームスプリッタ116からの励起光はビームスプリッタ110に戻され、焦点合わせモニタとトラッキングのための第3の光路へ反射される。対物レンズ118は、ビームスプリッタ116からディスク120上への励起光を焦点合わせする。ディスクはモータ122により所定の速度で回転されるが、これは放射光ディテクタ124による受信信号に基づき変更できる。第3の光路上の励起光は、焦点合わせ光学系を介して、焦点合わせ、トラッキングおよびヘッド面ディテクタ136に方向付けされる。焦点エラー信号、トラッキングエラー信号、ヘッド読取信号およびサイトナンバー信号等の位置信号が生成される。焦点およびトラッキングエラー信号は、対物レンズボイスコイル136に入力され、このボイスコイル136は対物レンズ118を保持すると共にディスク120との関係でエラー信号を最小にするように該対物レンズ118を動かす。ビードに起因する焦点変動を無視できるとき、特にビードの直径が約 $10 \mu\text{m}$ より大であって数値アパーチャ直径がビードサイズを収容するような大きさに選ばれるとき、かなりの許

容範囲が許される。さらに大事なことは、焦点制御により、ディスクのウォツプル（みそすり運動）が補償されることである。トラッキングエラー信号のDC成分で放射位置モータ（図示せず）を駆動して、対物レンズの大きなオフセットによる逆効果を最小化したスキヤナを別のラックに移動させる。放射光ディテクタモジュールは、対物レンズ118と、ビームスプリッタ116と、フィルタ112および126と、焦点合わせレンズ128と、ディテクタ124とからなり、そのディテクタは、シリコンダイオード、光電子増倍管、アバランシェホトダイオード等から構成できる。別の光ディテクタモジュール130は図7Bに示される。これは、フィルタ112aおよび126bと、下側焦点合わせレンズ128bと、収束レンズ132bと、ディテクタ124bからなる。

【0052】

検出パス内で放射波長は、励起光を阻止するフィルタ126aまたは126bをとおして、ここで、放射光が通過する。励起波長を選択的に阻止する第2阻止フィルタ112bまたは126aは、また、励起光からのノイズをさらに最小化するためにも使用される。

ディスクスキヤナはまた、ディスク上に固定された小型矩形マイクロアレイのある特定の検出をすることもできる。スピニング矩形アレイは円状の対称トレースを生成しないが、トラッキングボイスコイルは、トラックがアレイ上にある限りは、回転対称からのずれを収集して該アレイに追従可能である。あるいは、矩形遺伝子アレイパターンに対し、遺伝子スキヤナに代えて、各矩形サブアレイを検出するために、撮像デバイスまたはビューラスタスキャンの小領域を用いることも可能である。アドレスは、アレイが多数の有効サイトを保持可能にしつつ、高い繰返性をもって高速にアレイの位置決めができるようにする。1つの特定の実施例では、光源をラインパターン上に焦点合わせしたサブアレイを横切るラインをスキャンする。

【0053】

図8に示す他の実施例では、高速発振信号を、低速トラッキングエラー信号に入力してトラッキングボイスコイルを駆動し、これによりライン162で示すようにトラックをラスタスキャンする。ビームは、小さいビームを用いて、1また

はそれ以上のトラック164内でビードを横切るように動き、これにより、共焦点検出を採用して1またはそれ以上のトラックを読取可能とする。図8は、トラック164上に焦点合わせされたレーザビーム（図示せず）を用いて、ビード166を横切りスキャンする複数のトラック164を示す。

【0054】

トラッキングが維持される方法は図9及び図10に示されている。図9A、9B、及び9Cは、外側の焦点、焦点及び内側の焦点の3つの異なる状態を示している。スポットサイズ151はそれが焦点の中に及び外に移動する時に変化する。図9において、ディスク142からの励起した光線140は、図7においてレンズ134として示されている対物レンズ144及びサーボレンズ146を通過して、クワッドセルディテクタ150に至る。クワッドセルディテクタ150はサーボレンズ146の公称焦点位置の僅かに下に配置されている。この位置において、スポットセンタ154は、ディスクがインフォーカスの時はフォーカシングエラー信号(FES)がゼロになるように、ディテクタのセンタに対して調節される(図9B)。スポットのセンタ154は、上限A及びBにより受け取られた信号が象限C及びDにより受け取られた信号よりも特定の量及び比率だけ常に大きいということを仮定している。これらの値からの変位は光学系がアウトオブフォーカスにあることを示している。公称フォーカスはライン152に沿って示されている。

【0055】

FESは次の式により計算される。

【0056】

【数1】

$$FES = \frac{\alpha(A+B) - (C+D)}{A+B+C+D}$$

【0057】

この信号は焦点位置を表しており、 α は調整可能な電子ゲインファクタであり、A、B、C、及びDはディテクタの4象限の各々における電圧信号の測定により決定される。サーボシステムの性能は微分焦点エラーを用いて改善されてパターンノイズを消去する。微分システムにおいては1つのFESが各パスで生成される。微分信号は2つの個々のFES信号の差から得られる。

【0058】

トラッキングエラー信号(TES)は光ビームとディスクの構造の間の相互作用から得られる。回折されたオーダの位相はトラッキング溝に関するビーム位置の関数である。回折されるオーダは0次の反射ビームと干渉して、図10B内のシャドウのエリアに示されるように、ディテクタにおけるブライト及びダーク変調を生成する。TESはディテクタのスプリットサイドの電圧信号の差から得られる。ビームがトラック上の中心にくると、1番目と-1番目のオーダは同一位相を持ち、同じ干渉パターンを生成する。ビームが中心から外れると、その2つのオーダは異なる位相を持ち、それにより一方の側が他方より強くなって、非ゼロTESとなる。バウンドコンポーネントがビーズにリンクすると、実際のトラッキング溝は一連のビーズとなる。ディスクが検出電子装置の波長より速いスピードで回転すると、平均トラッキングエラー信号はトラックの中心からの変位の影響を受ける。スキャナが、あるサイトを通過すると、ヘッダ又は実際のサイトのピットのエッジからの散乱はディテクタにより集光された光量を変化させる。こうして、すべてのディテクタセルの和がヘッダ情報を読むために又はサイト位置のトラックを確保するために使用される。この信号は焦点変化信号よりはるかに速く、したがって焦点におけるその効果は平均化される。

【0059】

TESはつぎの式で計算される。

【0060】

【数2】

$$T E S = \frac{(A + D) - (B + C)}{A + B + C + D}$$

【0061】

ディテクタ上の光の状態は図10A、10B、及び10Cに示されており、それらは図9A、9B、及び9Cの状態とそれぞれ対応している。図10Aにおいて、外側の焦点が示されており、図10Bにおいて焦点156内でシャドウ160がディスクのトラッキングからの回折の結果として示されている。図10Cは内側の焦点の図を示している。

【0062】

電子装置及びコンピュータ制御図が図11に示されている。ディテクタ166は光放射を電氣的信号に変換する。OPアンプ170はディテクタ166により検出された信号を増幅し、その増幅された信号はアナログーデジタル変換器172によりデジタル化されてデジタル数値が与えられる。デジタル数値はコンピュータ174により集められてラベル又は他の信号生成エンティティの存在を判定するために使用される。この結果は次いで、その結果を表示するモニタ、プリンタ、スピーカ又他の装置であり得るディスプレイ装置176に送られる。その情報は更に処理されて、グラフ、ライン又はバー、数値表示等が得られる。

【0063】

図11に示されるサーボ光学系及び電子装置180はフォーカシング及びトラッキングのエラー信号を計算する。この信号は焦点とフォーカスビームの横位置を調節するためにボイスコイル182にダイナミックに供給されて、ビームを所望の位置に所望のサイズのビームで保持する。このビームは電圧信号をコンピュータ174に供給するパワーモニタディテクタによりモニタされる。光源の所定パワーからの変位が検出されて、光源186は所望のパワーを生成するように修正される。ヘッダ及びサイト位置検出システム190は焦点とトラック内のビー

ムのサイトに関する情報をサーボ信号装置189に供給し、それによりボイスコイル182が修正される。コンピュータはスピンモータ192をモニタしてモータのスピードを調整する。そのスピードは、一定であるか、ディスクから受けた信号とともに変化するか、又は所定のプログラムに従って変化する。同じ電子装置はまたヘッダ情報を読み取ることができ、その情報はコンピュータ174により集められて、位置をデータ信号に合わせる。各サイトはまたヘッダ電子装置からサイト位置信号を生成し、コンピュータにより集められたその信号は正確な位置と読み出された信号とを合わせるために使用される。サイトジオメトリにより生じるあらゆる効果を減少させるために、読出信号とサイト位置信号との差をとることにより差分回路が使用できる。

【0064】

対象装置のソフトウェアは以下のシステム、即ち、モータ、サブシステムステータス、様々なデータチャネル、バックグラウンドの差分、信号エンハンスメント、ラベル化されたサイトを決定するためにサイト位置に関する検出された信号の管理、グラフィックユーザインターフェース、オーダディスプレイのための結果の配置、又は出力に関するレポート及び分類能力、の各々を制御するミッション制御ソフトウェアを備えている。

【0065】

主題の発明は2つの異なる成分間の相互作用を迅速に検出する方法を提供する。この方法及び装置により多数の異なる物体 (substance) を、同時に又は連続してスクリーニングすることを可能にし、それにより異なる物体間の相互作用の直接的な比較が可能になる。この結果は迅速に読み出し記録することができる。この手順により、薬品の開発、診断分析の実施、法医学薬剤、細胞通路の研究等において、核酸成分間、タンパク質および核酸成分を有するタンパク質間、炭水化物と脂質相互間、又はその体のタイプの成分間の相互作用の検出が可能となる。

【0066】

本明細書に記載したすべての刊行物及び特許出願は、個々の刊行物及又は特許出願が特定の且つ個々に参考のために取り込まれたと同じ範囲で参考のために取り込まれている。

本発明は十分に記載してきたが、多くの変形及び修正が添付の請求の範囲の精神から逸脱することなく可能であることは当業者に明らかである。

【図面の簡単な説明】

【図1A】

図1Aは、それぞれ磁気ビーズに結合した核酸又はタンパク質の下絵である。

【図1B】

図1Bは、それぞれ磁気ビーズに結合した核酸又はタンパク質の下絵である。

【図2A】

図2Aは磁化針を用いて固形支持体に結合した粒子の概略図である。

【図2B】

図2Bは真空チャネルを用いて固形支持体に結合した粒子の概略図である。

【図2C】

図2Cは異なるくぼみのサイトにおいて位置している粒子の概略図である。

【図2D】

図2Dは異なるくぼみのサイトにおいて位置している粒子の概略図である。

【図2E】

図2Eは異なる形の粒子の眺望図の描写である。

【図3A】

図3Aは、異なる粒子の配列を持つ固形支持体の平面図である。

【図3B】

図3Bは、異なる粒子の配列を持つ固形支持体の平面図である。

【図4】

図4は本発明による異なる粒子の配列を有する固形支持体の平面図である。

【図5】

図5は固形支持体上に区分及び自身の位置を含む粒子の平面図である。

【図6】

図6は固形支持体の分解部分を持つ、固形支持体の平面図である。

【図7A】

図7Aは対象の発明による光学系の概略図である。

【図7B】

図7Bは対象の発明による光学系の概略図である。

【図8】

図8は固形支持体のラスタースキャンの使用の絵画図である。

【図9A】

図9Aは固形支持体における光学系の焦点の変化を含む異なる状況の概略図である。

【図9B】

図9Bは固形支持体における光学系の焦点の変化を含む異なる状況の概略図である。

【図9C】

図9Cは固形支持体における光学系の焦点の変化を含む異なる状況の概略図である。

【図10A】

図10Aは固形支持体における光学系の焦点の変化を含む異なる状況の概略図である。

【図10B】

図10Bは固形支持体における光学系の焦点の変化を含む異なる状況の概略図である。

【図10C】

図10Cは固形支持体における光学系の焦点の変化を含む異なる状況の概略図である。

【図10】

図10は、電子機器およびコンピュータ制御システムの図である。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US98/23751
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(6) : Please See Extra Sheet. US CL : Please See Extra Sheet. According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 422/50, 55, 64, 67, 82.05, 82.11, 99; 435/6, 7.1, 7.5; 436/518, 523, 172, 805, 809; 204/406 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) APS, STN		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indications, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 4,737,464 A (McCONNEL et al) 12 April 1988, see entire reference.	1-22
A	US 5,585,069 A (ZANZUCCHI et al) 17 December 1996, see entire document.	1-22
A	US 5,585,639 A (DORSEL et al) 17 December 1996, see entire document.	1-22
A	US 5,661,028 A (FOOTE) 26 August 1997, see entire document.	1-22
A, P	US 5,795,714 A (CANTOR et al) 18 August 1998, see entire document.	1-22
A, E	US 5,807,522 A (BROWN et al) 15 September 1998, see entire document.	1-22
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *B* earlier document published on or after the international filing date *L* document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art *Z* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 26 JANUARY 1999		Date of mailing of the international search report 12 FEB 1999
Name and mailing address of the ISA/US Commissioner of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20231 Facsimile No. (703) 305-3230		Authorized officer BAO THUY L. NGUYEN Telephone No. (703) 308-0196

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US98/23751

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A, E	US 5,837,859 A (TEOULE et al) 17 November 1998, see entire document.	1-22
A, P	US 5,846,708 A (HOLLIS et al) 08 December 1998, see entire document.	1-22

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US98/23751

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER:
IPC (6):

G01N 25/20, 21/00, 31/00, 33/00, 21/29, 21/01, 33/53, 33/542, 33/543, 21/76, 27/26; B01L 3/00; C12Q 1/68

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER:
US CL :

422/50, 55, 64, 67, 82.05, 82.11, 99; 435/6, 7.1, 7.5; 436/518, 523, 172, 805, 809; 204/406

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	ターム (参考)
G 0 1 N 21/76		G 0 1 N 21/76	2 G 0 5 9
27/26		27/26	4 B 0 6 3
31/00		31/00	4 G 0 5 7
33/15		33/15	Z
33/50		33/50	P
37/00	1 0 3	37/00	1 0 3
F ターム (参考)	2G042 AA01 BD18 CA10 CB03 DA09		
	GA01 HA02		
	2G043 AA01 BA16 CA03 DA02 EA01		
	EA02 FA01 FA03 FA06 GA07		
	GB21 HA01 HA09 JA03 LA01		
	LA02		
	2G045 AA35 BB24 CB01 DA13 FA11		
	FB07 FB12 GC15		
	2G054 AA02 BB13 CA22 CA23 CE02		
	EA02 EA03 FA17 FA19 FA33		
	FA34 FB07 GB02 JA02		
	2G057 AA04 BA03		
	2G059 AA01 BB04 BB12 CC17 DD03		
	EE03 EE07 FF01 FF04 JJ03		
	JJ11 JJ22 KK01 KK02		
	4B063 QA01 QA05 QA18 QA19 QQ42		
	QQ67 QQ70 QQ79 QR41 QR66		
	QR83 QR84 QS34 QS39 QX02		
	4G057 AB06 AB39		

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.